FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1967

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

1022

(Diplôme d'État)

PAR

Janine DUMONT
née le 2 avril 1938 à Neuilly (Seine)
Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

LE SYNDROME DE KAZNELSON

(A propos de 22 observations d'érythroblastopénies chroniques apparemment primitives de l'adulte)

Président : M. Jean BERNARD, Professeur

COPEDITH - 70, rue de Flandre - PARIS XIXe

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534910_0033

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1967

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Janine DUMONT
née le 2 avril 1938 à Neuilly (Seine)
Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

LE SYNDROME DE KAZNELSON

(A propos de 22 observations d'érythroblastopénies chroniques apparemment primitives de l'adulte)

Président : M. Jean BERNARD, Professeur

COPEDITH - 70, rue de Flandre - PARIS XIXe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

15/1/1967

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.
1er ASSESSEUR. . . . . Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR. . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
— —	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) GOUGEROT (L.) ROUCAYROL (J.-Cl.) TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

	MM.
Clinique carcinologique	DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
— — —	BAUMANN (J.)
— — Cochin	LEGER (L.)
— — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
— — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
— — Salpêtrière	SICARD (A.)
— — Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Bicêtre	DEPARIS (M.)
— — Broussais	MILLIEZ (P.)
— — Cochin	N...
— — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
— — Pitié	DREYFUS (G.)
— — Saint-Antoine	CONTE (M.)
— — Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
— — Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal)	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
Médecine	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM		MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)	Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)	Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

LE SYNDROME DE KAZNELSON

"Bone marrow is one of the most fascinating cell populations in the body"

(L. G. Lajtha)

A tous les MIENS,

Ceux qui ne sont plus

Et ceux qui demeurent...

Avec mon affection et ma reconnaissance .

C'est à eux que je dois d'avoir pu choisir et apprendre un métier que j'aime.

A mes AMIS,

Ce travail est devenu un peu le leur...

Au Professeur agrégé J. SCHNEIDER

A H. de FONT REAULX, interne des Hôpitaux,

In mémoriam

A mon Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Jean BERNARD,

Professeur de la Chaire de Clinique des Maladies du Sang,

Je dois à son enseignement d'avoir pu connaître les joies de l'hématologie ; à l'accueil qu'il m'a réservé dans son service de pouvoir y apprécier chaque jour ce qu'apportent sa présence constante, son enthousiasme communicatif, l'attention et le respect dont il sait entourer ses malades et ses collaborateurs.

En témoignage de mon attachement et de ma profonde admiration.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Jacques DELARUE,

Professeur de la Chaire d'Anatomie et de Cytologie pathologiques,

En souvenir d'une année d'Internat riche d'enseignement passée dans son service,

En signe de mon attachement et de mon profond respect,

Et en remerciement des conseils et de la bienveillance qu'il m'a toujours accordés.

A tous ceux qui ont permis la réalisation de ce travail,

comme Médecins consultants,
comme Chefs des Laboratoires où ont été faites les explorations complémentaires,

Au Professeur agrégé Michel BOIRON

dont les conseils m'ont été précieux dans le choix et l'élaboration définitive de cette thèse.

Au Professeur agrégé Maxime SELIGMANN et à son équipe

Au Professeur agrégé Yves NAJEAN
et au Docteur Catherine DRESCH,

Au Docteur Joseph TANZER,

en remerciement de leur aide amicale et de l'enseignement qu'ils m'ont si souvent donné.

Au Docteur Jean RIPAULT,

qui a mis, avec beaucoup d'amabilité, son expérience au service de la partie histologique,

Avec toute ma gratitude.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Georges MATHE,

Professeur de la Chaire de Cancérologie Expérimentale,

En témoignage d'admiration et de reconnaissance pour tout ce que j'ai appris dans son service,

Et à son équipe indissociable, tout particulièrement

les Professeurs agrégés J.L. AMIEL et A. CATTAN,

les Docteurs L. SCHWARZENBERG et M. SCHNEIDER,

En signe de mon amitié.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur agrégé Guy CHOMETTE,

qui m'a accueillie dans son service d'Anatomie pathologique, m'a transmis le goût de cette discipline et m'en a enseigné les bases,

Avec ma gratitude et mon admiration.

Aux membres du groupe qu'il anime,

particulièrement aux Docteurs M. AURIOL, Y. PINAUDEAU et C. BROCHERIOU

En remerciement de leur enseignement amical.

A mes Maîtres dans les hôpitaux :

EXTERNAT :

Monsieur le Docteur A. TOUPET
Monsieur le Professeur agrégé D. MAHOUDEAU
Monsieur le Docteur M. BOLGERT
Monsieur le Professeur F. LEPAGE
Monsieur le Professeur M. PERRAULT,
Monsieur le Professeur P. MOZZICONACCI
Monsieur le Professeur C. LAROCHE
Monsieur le Professeur J. BERNARD
Monsieur le Professeur P. MILLIEZ

INTERNAT :

Monsieur le Professeur J. DELARUE
Monsieur le Professeur G. MATHE
Monsieur le Professeur R. BASTIN
Monsieur le Docteur Ch. BACH
Monsieur le Professeur J. BERNARD
Monsieur le Professeur agrégé G. CHOMETTE
Monsieur le Professeur C. LAROCHE

A mes autres Maîtres dans les Hôpitaux :

Monsieur le Docteur R. DEPIERRE
Monsieur le Professeur P. DENOIX
Monsieur le Docteur F. VERLIAC
Monsieur le Docteur C. LAPRESLE
Monsieur le Docteur P. SCHAEFER
Monsieur le Docteur G. JOLLY
Monsieur le Professeur agrégé J. P. LEVY
Monsieur le Docteur C. JACQUILLAT
Monsieur le Professeur Agrégé A. NENNA
Monsieur le Professeur Agrégé D. FRITEL
Madame le Docteur M. WEIL

En remerciement de leur enseignement et de leurs conseils.

Au Professeur agrégé J.L. BINET,

Au Docteur J. CHASSIGNEUX,

Au Professeur agrégé P. LORTHOLARY,

Au Docteur G. MESHAKA,

Je dois beaucoup à leur amitié.

A mes Conférenciers,

le Docteur J. B. PAOLAGGI

et le Professeur agrégé J. P. BENHAMOU,

dont l'ardeur et les qualités pédagogiques m'ont facilité le travail des concours.

Aux Infirmières et à tous les membres du personnel hospitalier,

dont la collaboration amicale fut un des meilleurs souvenirs de mon internat.

A mes Collègues,

qui m'ont aussi beaucoup appris.

- au Docteur J. BRUNIAUX,

dont la collaboration m'a été si précieuse,

- à Mademoiselle B. NONN et au Docteur D. EISENMANN,

qui m'ont apporté, avec beaucoup de patience et de gentillesse, leur concours linguistique.

- a Mesdemoiselles DREYFUS et GHEZEL-AYAG,

dont la compétence dans l'établissement de la bibliographie, et l'amabilité constante, m'ont été d'un grand soutien.

- aux laborantines et techniciens

qui ont assuré le déroulement des explorations complémentaires,

- à Mademoiselle C. GORET,

aux secrétaires

qui ont participé à l'établissement de ce texte.

et à toute l'équipe de COPEDITH

dont les mérites sont inestimables...

PLAN

INTRODUCTION

1ère PARTIE : MOYENS D'ETUDE

CHAPITRE I -

Analyse de la littérature - Tableau chronologique des observations publiées.

CHAPITRE II -

Place du syndrome de Kaznelson parmi les autres érythroblastopénies.

- Erythroblastopénies congénitales
- Erythroblastopénies aiguës
- Erythroblastopénies avec Thymome

CHAPITRE III -

Matériel et méthodes de notre travail.

CHAPITRE IV -

Observations

2ème PARTIE : LE SYNDROME DE KAZNELSON

CHAPITRE I -

Données cliniques - Investigations complémentaires

1. - Données cliniques
- Incidence
- Antécédents - Intoxications
- Signes de début
- Examen clinique
- Signification éventuelle d'une hypertrophie des organes hématopoïétiques

2. - Investigations complémentaires
- Hémogramme initial
- Myélogramme initial
- Cytologie
- Histologie
- Etude isotopique
- Caryotype
- Enquête immunologique - Analogies avec les thymomes.

CHAPITRE II -
Evolution et classification clinique

1. - Allure évolutive : l'hétérogénéité du syndrome

2. - Pronostic et durée de vie

3. - Classification - Etiologies possibles

4. - Causes de mort

CHAPITRE III -
Traitement

CHAPITRE IV -
Classification physiopathologique - Essai d'interprétation du syndrome.

- Niveau d'atteinte de l'érythropoïèse

- Maladie de l'érythroblaste ou maladie de la différenciation ?
  1. - atteinte du récepteur
  2. - atteinte du stimulateur

- Corrélations possibles avec les données cliniques

CONCLUSIONS

INTRODUCTION

En 1922, on discutait encore de l'origine des plaquettes : certains, comme Schilling, pensaient que l'érythroblaste, expulsant son noyau, donnait ainsi naissance à ces corpuscules. D'autres, comme Wright proposaient le Mégacaryocyte à l'origine de la lignée plaquettaire.

Une simple observation clinique, mise en valeur par un hématologiste de Prague, devait permettre de répondre à cette alternative. En effet, si un sujet possédant des plaquettes en nombre normal est totalement dépourvu d'une des deux catégories de cellules qu'on prétend être à leur origine, cette catégorie ne peut vraisemblablement pas donner naissance aux plaquettes. C'est ainsi que Kaznelson (144), en découvrant chez un malade anémique une moelle totalement dépourvue d'érythroblastes, décrivit le premier cas d'érythroblastopénie isolée de l'adulte, et démontra du même coup que des plaquettes normales s'étaient formées en l'absence d'érythroblastes [*]. L'extrême rareté de ce syndrome explique sans doute que cette preuve quasi expérimentale n'ait pu être donnée plus tôt aux hématologistes.

Ainsi commence l'histoire des érythroblastopénies chroniques de l'adulte. Elle ferme une discussion, mais elle en ouvre une autre : en effet, quarante-cinq ans après la publication de Kaznelson, alors que le nombre de cas rapportés dans la littérature dépasse à peine la cinquantaine (encore ce chiffre est-il extrêmement variable selon la définition que l'on se propose), de nombreuses discussions subsistent :

Discussion de termes, d'abord, la moins importante : si le contenu des observations est presque toujours identique, les noms employés pour les désigner sont extrêmement variables (Tableau n° 1). Ces appellations multiples ne facilitent guère l'analyse d'une littérature où l'on confond déjà, volontiers, les termes d'"anémie aplastique" et d'"anémie réfractaire" avec les aplasies globales où, si la lignée rouge est touchée de façon préférentielle, les autres lignées le sont également, de sorte que la plupart des articles consacrés à ces "ané-

---

[*] Une preuve du même ordre aurait pu être fournie par la description de l'A-mégacaryocytose donnant lieu à une thrombopénie. Mais le premier cas de cette maladie ne devait être publié qu'en 1929 (120)

Tableau I

Termes employés dans la littérature
pour décrire le syndrome de Kaznelson (1)

Anémie atypique
Anémie idiopathique
Anémie aplastique chronique
Anémie aplastique isolée
Anémie arégénérative chronique
Anémie érythroblastopénique
Anémie An-érythropoïétique
Anémie - ou Aplasie - Erythrocytaire pure (2) ou primitive
Aplasie érythrocytaire
Agénésie érythrocytaire acquise pure
Hypoplasie Erythrocytaire acquise
Hypoplasie Erythrocytaire chronique
Erythroblastopénie
Erythroblastopénie médullaire pure
ERYTHROBLASTOPENIE PURE PRIMITIVE DE L'ADULTE (3)
Myélose érythroblastopénique pure
Myélopénie érythroblastique
Erythrophtisie
Erythroblastophtisie (4)
Erythroblastophtisie essentielle
Erythroblastophtisie idiopathique chronique
Erythroblastophtisie primitive chronique de l'adulte

(1) La publication initiale de Kaznelson ne comporte aucun terme particulier. L'article lui-même est intitulé : "la formation des plaquettes sanguines"
(2) Terme le plus souvent utilisé dans la littérature anglo-saxone "PURE RED CELL ANEMIA" ou "Aplasia" (PRCA)
(3) Terme le plus souvent utilisé dans la littérature française (EPPA)
(4) Terme le plus souvent utilisé dans la littérature allemande "ERYTHROBLASTOPHTISE"

mies" ne concernent pas notre sujet.

Pour simplifier cette terminologie et puisqu'à défaut d'une dénomination commune, on retrouve une conception de ce syndrome très voisine d'un auteur à l'autre, il parait utile de remplacer cette floraison de termes par celui de "SYNDROME DE KAZNELSON", l'attribution de ce nom propre servant ainsi et à juste titre de référence, tandis que le mot "syndrome" lui conserve un cadre élargi qu'imposeront sans doute un contexte clinique et une pathogénie qui sont loin d'être univoques.

La plupart de ceux qui ont cherché à le définir donnent de ce syndrome la même description (Tableau n° 2) :

Tableau II

Définition du Syndrome de Kaznelson
(d'après les critères exigés par la majorité des auteurs)

1 - SANG : Anémie profonde, normochrome, normo ou légèrement macrocytaire.
Réticulocytose effondrée
Globules blancs et Plaquettes normaux.

2 - MOELLE : Absence ou réduction extrême de la lignée Erythroblastique.
Granulopoïèse et Thrombopoïèse conservées.

3 - Absence d'érythropoïèse extra-médullaire

4 - Absence d'hypertrophie des organes hématopoïétiques et de Thymome.

5 - Apparition tardive (distinguant ce syndrome des formes congénitales)

6 - Evolution chronique.

7 - Caractère "primitif" de l'érythroblastopénie

Il s'agit d'une anémie isolée, profonde, sans modifications de la forme, de la taille, ou de la colorabilité des hématies. Aucun indice de régénération n'est présent dans le sang, et cette réticulocytopénie correspond à une profonde insuffisance de la lignée érythroblastique, réduite à peu de cellules ou totalement absente. Par contre, globules blancs et plaquettes sont normaux. Cette érythroblastopénie n'est pas compensée par une érythropoïèse hépatique ou splénique. Les organes hématopoïétiques ne sont pas hypertrophiés. Il n'y a pas de thymome. Cette maladie probablement différente des formes appelées congénitales, survient chez l'adulte âgé. Elle a une évolution chronique et paraît "primitive" ou "idiopathique".

Une deuxième discussion porte sur ce dernier point. Elle peut se résumer ainsi : l'érythroblastopénie pure, chronique, apparemment primitive, existe-t-elle chez l'adulte ? Ou bien n'est-elle, dans tous les cas, que symptomatique d'une autre maladie sous-jacente ? Autrement dit : doit-on regrouper sous le terme de syndrome de Kaznelson, seulement les formes "idiopathiques", ou peut-on y inclure celles où l'on aura découvert, secondairement, une explication vraisemblable ?

Il est important d'adopter d'emblée une attitude, sinon une réponse ferme, devant ce problème : le choix des cas analysés dans la littérature en dépend, comme celui de nos propres cas.

Si l'on exclut ceux pour lesquels on aura découvert, soit une étiologie probable (toxique, immunologique, par exemple) soit un contexte pathologique jugé responsable (cancer, hémopathie), même s'il n'apparaît que longtemps après ou lors de l'autopsie, même si l'on est incapable de prouver formellement un lien entre les deux affections, le nombre de cas à retenir devient extrêmement faible.

Ce n'est pas en raison de cette raréfaction extrême que nous jugeons cette attitude trop rigoureuse. Mais parce que cette rigueur même risque d'être artificielle, se heurtant aux limites de l'observation clinique :

- d'authentiques érythroblastopénies pures seront écartées, même très bien étudiées de vivo, parce qu'il manquera l'autopsie (mais il manquera aussi, dans les observations les plus anciennes, un bon nombre d'examens importants parmi lesquels l'enquête immunologique).

- Par contre, risquent d'être retenues des érythroblastopénies "guéries" avec un recul notable (mais qui peut prévoir qu'elles ne rechuteront pas ou qu'une autre maladie ne se déclarera pas quelques années après ? : les renseignements ultérieurs qu'ont bien voulu nous donner les auteurs de certaines publications en font foi) ou encore des érythroblastopénies pour lesquelles une étude minutieuse, y compris anatomique, nous aura rassurés sur le caractère isolé, "idiopathique" du syndrome, mais comment affirmer qu'à quelques mois près, s'il en avait eu le temps, si quelque accident thérapeutique n'avait pas abrégé l'évolution, ce sujet n'aurait pas développé une hémopathie maligne dont l'érythroblastopénie (cette étude nous a

appris à nous en méfier) n'était que le seul signe apparent, en raison peut-être de l'insuffisance actuelle de nos moyens de détection ? Le leucémique en rémission n'a encore rien livré aux morphologistes les plus attentifs...

Le terme d'"idiopathique" ne fait que cacher notre ignorance et la découverte d'une explication, même ébauchée, n'enlève rien au caractère singulier de ce syndrome.

C'est pourquoi nous préférons à celui d'"idiopathique", l'adjectif employé par Mallarmé (168) d' : Erythroblastopénie "primitive" en entendant par là le caractère "prédominant" ou "précessif", plutôt qu'"inexplicable" de l'affection. C'est pourquoi aussi nous avons tenu à conserver, dans l'analyse de la littérature comme dans le choix de nos propres dossiers, les cas où une première enquête, bien faite, permettait d'évoquer l'existence d'un "syndrome de Kaznelson", tel qu'il a été défini, même si une explication nous en était proposée par la suite, révoquant ainsi secondairement le caractère "apparemment primitif" du syndrome.

Car c'est là la dernière discussion, la plus importante : par quels mécanismes expliquer la disparition totale et prolongée de cette seule lignée cellulaire ? Et quelles sont les conséquences d'un tel déficit ?

°
° °

A ces discussions, la revue de nouvelles observations cliniques ne peut répondre que très imparfaitement. Mais sans doute peut-elle apporter une contribution à la connaissance d'un syndrome rare, dans la mesure où ces observations ont été recueillies pendant plusieurs années dans le même service, ce qui assure une certaine homogénéité dans les investigations, un approfondissement des symptômes au fur et à mesure de leur découverte, un recul appréciable dans la majorité des cas.

Vingt-deux malades ont ainsi fait l'objet de cette étude. Ils ont tous été suivis, pendant la plus grande partie de leur évolution, dans le service du Professeur Jean Bernard, à la Clinique des maladies du sang de l'hôpital Saint Louis. Six d'entre eux seulement sont encore vivants à cette date. Les seize autres, lors d'une évolution dont la plus longue atteint sept années, ont réalisé des tableaux cliniques variés, sur lesquels repose en grande partie l'hétérogénéité du syndrome. La pathologie "maligne" y prédomine, expliquant souvent un pronostic défavorable.

Certains points particuliers, relativement peu étudiés jusqu'à maintenant, ont fait l'objet d'investifations complémentaires aux observations cliniques : études isotopiques, enquêtes immunologiques, prélèvements histologiques répétés, caryotypes.

C'est sur l'ensemble de ces données, jointes à celles de la

littérature concernant ce syndrome et certains faits expérimentaux, que nous tenterons d'en établir provisoirement une classification clinique et physiopathologique.

1ère PARTIE

MOYENS D'ETUDE

CHAPITRE I

ANALYSE DE LA LITTERATURE

Après la description de Kaznelson, 56 autres cas ont été publiés dans la littérature. Cette énumération n'est évidemment pas limitative, car tous les cas ne sont pas rapportés. Astaldi (9) a décrit minutieusement l'hématologie de quatre malades apparemment semblables, mais sans aucune donnée clinique. Plusieurs auteurs (Dameshek, Mallarmé...) signalent des cas personnels non publiés.* Nous-mêmes avons eu l'occasion de recueillir une observation très proche des nôtres dans le Service de notre maître, le Pr Delarue (214), et de voir également deux autres cas, au cours de notre internat, dans le service du Pr Mathé. Un malade semblable, enfin, hospitalisé dans le service du Pr Mollaret et ayant fait l'objet d'une étude de isotopique dans le laboratoire du Pr Ag. Najean, sera évoqué ultérieurement à propos d'un problème particulier.*

C'est dire que le nombre des cas publiés ne peut fournir qu'un chiffre approximatif de la fréquence réelle du syndrome, suffisant cependant pour en montrer la rareté et les problèmes qu'il pose (la multiplicité de la nomenclature pourrait aussi expliquer que certaines observations aient échappé à l'analyse bibliographique).

° ° °

Il nous a paru plus simple de présenter ce chapitre sous forme d'un tableau chronologique suivi d'un bref résumé des cas décrits. Les détails intéressants de ces observations seront repris dans les discussions ultérieures.

---

* Trois d'entre eux viennent d'être publiés par Dameshek : "Corticosteroïd-Responsive acquired Pure Red Cell Aplasia in Adults - FINKEL H.E., KIMBER R.J. and DAMESHEK W. - Amer. J. Med. 43, 771 - 1967.

* Malgré l'obligeance avec laquelle ces observations nous ont été signalées ou prêtées, nous avons préféré ne pas les joindre à notre étude, d'une part en raison des publications prévues par les auteurs, d'autre part afin de conserver le caractère homogène des diverses explorations qui avaient été faites aux malades de notre série)

Aux cas retenus fait suite une brève énumération de quelques cas souvent rattachés à ce syndrome, mais que nous n'avons pas cru pouvoir retenir (ils ne répondaient pas entièrement aux critères que nous nous étions proposés dans le chapître précédent). Un certain nombre de cas trop anciens ou insuffisamment décrits par les auteurs, ont, dans cette critique, bénéficié du doute qui pouvait persister sur certains points. Nous ne les avons retenus qu'en raison de leur appartenance très vraisemblable à ce syndrome.

° ° °

Parmi les articles analysés, il faut souligner, pour leur intérêt particulier :

- l'article de Moeschlin et Rohr (183), en 1943, complété par un deuxième article ne rapportant que les constatations anatomiques. Il s'agit de la première description détaillée du syndrome, à propos d'un cas dont la durée d'observation est très supérieure à celle de Kaznelson.

- Les articles de Loeb et col. (160), de Seaman et Koler (228), d'Eisemann et Dameshek (88), qui, en 1953 et 54, rapportent les quatre premiers cas où une guérison est signalée (3 fois à la suite d'une splénectomie, 1 fois par le seul chlorure de Cobalt).

- La revue de Tsai et Lévin (243), en 1957, très souvent citée, comportant une mise au point de la question, ainsi que celle de Mallarmé (167) en 1962.

- L'article de Schmid et col. (221), en 1963, rapportant 16 cas personnels (mais dont le détail n'est pas abordé) et décrivant les premières rémissions sous androgènes.

- Les articles de Goodman et Block (116), de Brittingham et Lutcher (43), en 1964, mettant l'accent sur les causes médicamenteuses.

- Les articles de Goldstein et Péchet (114), d'Oberling et col. (195), plus récents, décrivant chacun un cas survenu longtemps après une anémie de Biermer.

- L'article de Digiacomo et col. (75), enfin, qui constitue la dernière revue générale du syndrome, publiée en 1966.

TABLEAU N° 3

ERYTHROBLASTOPENIES PURES
Cas rapportés dans la littérature

Année et Auteurs	AGE	SEXE	Traits particuliers	Dg. définitif
1922 - KAZNELSON	58	M	Courte durée	E.P.P.A. (autopsie) : Erythroblastopénie pure primitive de l'adulte.
1931 - MILLS	50	M	Durée 5 mois	E.P.P.A. probable - pas d'autopsie
1933 - KLOSTER	62	M	Durée 18 mois - Multiples traitements inefficaces.	E.P.P.A. (autopsie)
1937 - HURST et KARK	30	M	Survie 11 ans - Hémochromatose agranulocytose transitoire.	E.P.P.A. probable - pas d'autopsie
1937 - KARK (1er cas)	21	F	Survie 3 ans - Splénectomie - Thrombopénie terminale.	E.P.P.A. - Autopsie : petit carcinome gastrique.
1942 - MACKEY	46	M	Survie 3 ans et 7 mois - DC par bronchopneumonie et hémochromatose	E.P.P.A. (autopsie)
1942 - HEILMEYER	?	M	Benzol - Erythroblastopénie très profonde - Myélémie - parfois thrombopénie - Durée 2 ans	Toxique
1943 - MOESCHLIN et ROHR	20	F	Survie > 2 ans - hyperplasie lymphoïde diffuse sans signes de malignité à l'autopsie.	E.P.P.A. (autopsie)
1943 - MAC FARLANE et CURRIE	22	F	Courte durée - DC par accident transfusionnel	E.P.P.A. probable (pas d'autopsie)

Année et Auteurs	AGE	SEXE	Traits particuliers	Dg. définitif
1947 - BEGEMANN	59	M	Noevus (Rx) - Achlorhydrie gastrique - Durée $\geqslant$ 4 ans	E.P.P.A. probable
1947 - BARNARD	77	M	Pemphigus - Infiltration plasmocytaire de la rate	E.P.P.A. (autopsie)
1953 - LOEB, MOORE et DUBACH (1er cas)	17	M	Coombs ⊖ Amélioré par ACTH, puis splénectomie - Rémission sous corticothérapie	?
(2ème cas)	17	M	Frère du précédent - Rémission sous splénectomie seule.	?
1953 - SEAMAN et KOLER (1er cas)	62	M	Incidents antérieurs aux sulfamides - DC 25 mois après l'érythroblastopénie.	Toxique ? ou E.P.P.A. (autopsie)
(2ème cas)	40	F	Erythroblastopénie durant 5 ans - Puis rémission par chlorure de Cobalt. Une 1ère rechute réponse identique - 2ème rechute (Cobalt, Androgènes, corticothérapie) - Durée totale : 16 ans.	E.P.P.A. probable Toxique ? (1 réaction allergique 2 mois avant)
1954 - EISEMANN et DAMESHEK	58	F	Coombs ⊕ - Echec ACTH et cortisone - Rémission après splénectomie -	? Evolution définitive inconnue
1954 - SAKOL	51	M	Erythroblastopénie progressive - Durée $>$ 3 ans dont 1 an de rémission spontanée.	? Evolution ultérieure inconnue.
1955 - FOUNTAIN et DALES	49	F	Rémission incomplète après splénectomie - Apparemment complète (recul 7 mois) après 2 mois de Cobalt.	? Evolution ultérieure inconnue.

Année et Auteurs	AGE	SEXE	Traits particuliers	Dg. définitif
1955 - BOUSSER et col.	38	F	Erythroblastopénie durant 5 mois - Guérison (spontanée ?) - 6 mois - Rechute - Coombs ⊕ - Rémission après splénectomie + corticothérapie.	? Evolution ultérieure inconnue.
1957 - TSAI et LEVIN	64	M	Pas de réponse à l'ACTH et cortisone, sauf après splénectomie - Rémission 1 an 1/2 - Rechute - DC (Inf. du M - Septicémie)	E. P. P. A. Autopsie : atrophie Thymus - carcinome bronchique
1958 - MIELKE	?	?	Erythroblastopénie à la suite d'un traitement par l'INH (9 mois - 300 mg/jour)	Toxique
1960 - SOUTTER et EMERSON	57	M	Erythroblastopénie durant 4 ans. Thymectomie - Leucémie à monocytes - Rémission partielle sous corticothérapie - DC -	Benzol - Hyperplasie Thymus - Leucémie à Monocytes
1960 - NICOLAU et col.	59	M	Transfusion de moelle osseuse (2 fils) + corticothérapie - Rémission au 15e jour. Recul 2 mois.	? Evolution ultérieure inconnue
1960 - SCHAPOSNIK et VAZQUEZ	69	M	Echec androgènes et corticothérapie - Durée 1 an	E. P. P. A. probable
1961 - LINSK	18	M	Rôle déclenchant des infections respiratoires - hypo Y - Coombs ⊖ Rémissions sous corticothérapie - Plasmocytopénie -	?
1961 - MALLARME (1er cas)	47	F	Coombs⊖ Médiastinographie gazeuse négative Transfusions seules efficaces - Durée 6 ans	E. P. P. A.
(2ème cas)	70	F	Coombs⊖ Thoracotomie négative Durée 2ans1/2	E. P. P. A.
1962 - MALINVAUD	74	M	Echecs thérapeutiques - Evolution suivie près de 2 ans sans modifications hématologiques notables.	E. P. P. A. probable

Année et Auteurs		AGE	SEXE	Traits particuliers	Dg. définitif
1962 - EDERER		63	F	Echec androgènes et corticothérapie - Rémission partielle après splénectomie -	E.P.P.A.
1962 - BERGQVIST		55	M	Gastrectomie - Rôle phénacétine ?? - Rémission sous corticothérapie prolongée - Recul 11 mois -	Toxique ? E.P.P.A. ? Evolution ultérieure inconnue
1963 - VOYCE		47	M	Echec ACTH, corticothérapie, splénectomie - Effet bénéfique du Cobalt - Durée totale : 9 ans Paraprotéine Ig G	E.P.P.A.
1963 - SCHMID et col. (15 cas sur les 16 publiés)	1	63	F	Possibilité d'intoxication (tolbutamide). Cryofibrinogène - Anémie hémolytique avant la mort (durée 2 ans 1/2)	Toxique ? E.P.P.A. ?
	2	76	M	Durée 3 ans 1/2 - Mort de réaction transfusionnelle.	E.P.P.A.
	3	/	/		
	4	49	M	Benzol - durée 1 an - Hépatite toxique cause de la mort.	Toxique
	5	73	F	Durée 3 ans 1/2 - mort par accident transfusionnel	E.P.P.A.
	6	56	M	Exposition aux solvants volatils - Echec de la corticothérapie - Durée actuelle 5 ans -	Toxique ?
	7	67	F	Rémission spontanée après 5 ans	?
	8	55	M	Splénectomie inefficace - Durée 3 ans - DC - hémochromatose	E.P.P.A.

Année et Auteurs		AGE	SEXE	Traits particuliers	Dg. définitif
1963 - SCHMID (suite)	9	60	M	Insecticides - Splénectomie inefficace	Toxique ?
	10	34	F	Toxique : hexachlorocyclohexane - Remission après suppression toxique - au bout de 5 mois	Toxique ?
	11	70	F	Hexachlorocyclohexane - Rémission partielle sous Testostérone - DC au bout d'un an -	Toxique ?
	12	70	M	Stabilisation sous Testostérone : pas de transfusion pendant 1 an -	E.P.P.A. probable - Evolution ultérieure inconnue.
	13	72	M	Rémission spontanée après 9 mois.	?
	14	56	M	Durée 2 ans : Evolution en leucémie aiguë	pré-leucémie aiguë
	15	47	M	Pentachlorophénol - DC en leucémie aiguë	Toxique + - pré-leucémie aiguë
	16	55	M	Rémission au bout de 3 ans - Puis évolution vers leucémie myéloïde chronique	Pré-leucémie chronique - Evolution ultérieure inconnue
1964 - ROSNER et HAUSSER		69	F	Exploration thymus très complète. Echec androgènes - Rémissions sous corticothérapie. Evol : Leucémie à monocytes - Durée globale : environ 1 an.	pré-leucémie
1964 - GOODMAN et BLOCK		32	M	Erythroblastopénie cédant 2 fois à l'arrêt de l'INH - Coombs ⊕ Nodules lymphoïdes moelle.	Toxique Evolution ultérieure ?
1964 - BRITTINGHAM et LUTCHER		17	M	Erythroblastopénie cédant 2 fois à l'arrêt diphénylhydantoïne Rechute à la reprise Coombs négatif.	Toxique.

Année et Auteurs	AGE	SEXE	Traits particuliers	Dg. définitif
1964 - ENTWISTLE et col.	68	M	Erythroblastopénie isolée-Découverte 16 mois après d'un cancer bronchique. Thrombopénie secondaire - DC après 2 ans d'évolution totale. Carcinome à petites cellules - Thymus atrophique - Pas de métastases médullaires.	E.P.P.A. Carcinome bronchique.
1964 - SANCHEZ et col.	55	F	Anémie régressive - 5 ans après : érythroblastopénie totale - Ilots lymphoïdes moelle - petite hyper γ - Echec androgènes, corticothérapie, Cobalt - Splénectomie : DC post-opératoire.	E.P.P.A. probable
1965 - GOLDSTEIN et PECHET	70	F	Anémie de Biermer corrigée par B_{12} • 30 ans après érythroblastopénie résistant aux divers traitements tentés.	E.P.P.A. + Biermer
1966 - BRAFIELD et VERBOV	76	F	Erythroblastopénie + hyperleucocytose et hyperplaquettose - Durée 1 mois 1/2 - Autopsie : carcinome bronchique épidermoïde.	E.P.P.A. + Carcinome bronchique
1966 - DI GIACOMO et col.	72	M	Erythroblastopénie progressive - Stabilisation pendant 8 mois puis échec corticothérapie et androgènes - Développement d'une aplasie - Durée totale 19 mois - Coombs secondairement positif.	E.P.P.A. pré-aplasie
1966 - TS'AO - TSAI - HUANG et col. (1er cas)	45	F	Echec apparent des androgènes pendant 5 mois cependant rémission (spontanée ?) 6 mois après.	E.P.P.A. Evolution ultérieure inconnue

Année et Auteurs	AGE	SEXE	Traits particuliers	Dg. définitif
1966 - TS'AO - TSAI - HUANG et col. -suite- (2ème cas)	25	F	Développement pendant grossesse - Echec 2 mois d'androgènes - DCD après 7 mois d'évolution.	?
1966 - OBERLING et col.	61	F	Biermer 17 ans avant - Gastrectomie - Succès des androgènes.	E.P.P.A. + Biermer.

Nous donnons de plus la référence de 2 cas non analysés parus dans la littérature Japonaise (MORITA H. et SENDA N.). Un cas vient d'être décrit récemment par KRANTZ et KAO à propos de leur description d'anticorps antiérythroblastes. Enfin, 3 cas viennent d'être tout récemment rapportés (FINKEL et col. cf. p : 9)

Nous remercions tout particulièrement ici MM. SEAMAN, DAMESHEK, LINSK, MALLARME, MALINVAUD, VOYCE, ROSNER, HEILMEYER et BEGEMANN, qui ont bien voulu nous communiquer les renseignements concernant l'évolution de leurs malades depuis leur publication initiale.

RESUMES DES CAS DECRITS DANS LA LITTERATURE

(Tableau n° 3)

Cas de Kaznelson -

Adulte ayant une profonde anémie (550.000 GR/mm3) 4980 GB - formule normale - 207.000 plaquettes - absence de réticulocytes - Evolution très courte en l'absence de traitement (3 semaines) à l'autopsie : moelle riche, mais totalement dépourvue d'érythroblastes.

Cas de Mills (décrit par Mac Farlane) -

Homme de 50 ans sans antécédents particuliers. GR 1.100.000/mm3 - Réticulocytes 0 - GB 5100 (formule normale) 340.000 plaquettes - Bilirubine normale - Radios digestives normales - Tableau d'une anémie isolée soignée pendant 1 mois par transfusions - Décès 2 mois après à domicile, les transfusions ayant été impossibles. Malgré l'absence d'autopsie et de myélogramme, un relevé de nombreuses numérations prouvant le caractère isolé et arégénératif de l'anémie autorise, semble-t-il, à conserver ce cas.

Cas de Kloster -

Pas d'antécédents particuliers ni de toxiques. 900.000 GR/mm3 - 6000 GB, formule normale sauf éosinophilie à 17 %, 400.000 plaquettes. Réticulocytes 1 %. Traitements multiples pendant 1 an 1/2. Persistance des mêmes signes notamment l'éosinophilie. Erythroblastopénie sur les myélogrammes. Pas de signes radiologiques thoraciques ni osseux, ni digestifs. BW négatif. Pas de parasitose. Décès avec épigastralgies et diarrhée. Tendance à leucothrombopénie modérée les dernières semaines. Autopsie : bronchopneumonie bilatérale - hémochromatose - Ganglions intertrachéo-bronchiques caséifiés - Moelle identique à la moelle pré-mortem.

Cas de Hurst et Kark (décrit par Moeschlin) -

Homme de 30 ans ayant conservé une anémie isolée, accompagnée d'érythroblastopénie médullaire (éosinophilie modérée) pendant 11 ans. Survie grâce aux transfusions. Développement d'une hémochromatose et décès par accident transfusionnel. NFS initiale : 2.500.000 GR - 3500 GB - Plaquettes "nombreuses". A signaler une agranulocytose (850 GB) très transitoire lors de la 5e année. Pas d'autopsie.

Cas de Kark (même année) -

Jeune fille de 21 ans. NFS 980.000 GR - 4800 GB (formule normale) - 235.000 plaquettes - Réticulocytes rares - Moelle : érythroblastopénie - normale par ailleurs - Achlorhydrie gastrique - Durée 7 ans - Pas de réponse à la splénectomie - Thrombopénie terminale - Décès par accident hémorragique - Découverte d'un petit carcinome gastrique à l'autopsie.

Cas de Mac Key -

Homme de 46 ans - NFS : 1.050.000 GR - 4100 GB (formule normale) - 230.000 plaquettes/mm3 - Moelle normale en dehors de l'érythroblastopénie - Durée 3 ans et 7 mois. Autopsie : bronchopneumonie terminale et hémochromatose.

Cas de Heilmeyer -

Age non précisé. Intoxication benzolique. Durant 2 ans, aucun érythroblaste dans la moelle. Discret trouble de maturation des granuleux. GB 6 à 8000/mm3 avec petite myélémie. Plaquettes normales avec épisodes de thrombopénie régressifs.

Cas de Moeschlin et Rohr -

Jeune fille de 20 ans. Antécédents de polyarthralgies. Une soeur décédée à 6 semaines d'anémie. Installation d'une anémie profonde, avec absence totale d'érythroblastes dans la moelle. Eosinophilie. Cellules réticulaires. Acidité gastrique normale. Thorax et squelette radiologiquement normaux. Transfusions multiples. Essai d'injections de moelle. Apparition progressive d'une splénomégalie (splénogramme normal), hépatite transfusionnelle.

Décédée après 2 ans et 3 mois d'évolution (accident transfusionnel). Une autopsie particulièrement minutieuse a fait l'objet d'un article spécial. On ne trouve ni cancer, ni hémopathie, ni tumeur du thymus. Les os sont signalés comme très durs. Sur la moelle osseuse : granuleux, surtout jeunes. Abondance d'éosinophiles, mais aussi basophiles, avec mastocytose. Mégacaryocytes, surtout jeunes. Cellules lymphoïdes à noyau plus ou moins condensé, Plasmocytes. Présence de nodules lymphoïdes. Surcharge hémosidérinique. Ganglions : surcharge hémosidérinique, hyperplasie lymphoréticulaire sans signes de malignité. Rate : hyperplasie lymphoréticulaire. Plasmocytes nombreux, groupés en amas. Hémosidérose. Foie : hémochromatose, nombreux infiltrats lymphocytaires. Quelques infiltrats dans le rein. Cerveau, poumons, estomac, thyroïde normaux. Présence dans le foie et la rate de petits nodules granulomateux à centre nécrotique et périphérie infiltrée de plasmocytes (interprétée comme une infection récente partiellement traitée par le Sulfathiazole). Moeschlin ne donne pas d'autre explication que l'aplasie pour l'hyperplasie lympho-plasmocytaire. Elle n'a pas d'aspect malin.

Cas de Mac Farlane -

Jeune fille de 22 ans. NFS 950.000 GR - 8000 GB (formule normale); 280.000 plaquettes/mm3. Aplasie érythrocytaire de la moelle. Décédée dès la 2ème transfusion (choc ? infection ?).

Cas de Begemann -

Homme de 59 ans. Radiothérapie sur noevus temporal. NFS : 1.470.000 GR - 6000 GB (formule normale) 200.000 plaquettes/mm3. Absence de réticulocytes, d'érythroblastes dans la moelle. Achlorhydrie gastrique histamino résistante. Traitement par transfusions. Rémission 6 mois ? Rechute après cholécystite aiguë. Durée $\geqslant$ 4 ans.

Cas de Barnard -

Erythroblastopénie + pemphigus chez un homme de 77 ans. Aplasie érythropoïétique de la moelle. Augmentation relative des lympho et plasmocytes. Eosinophilie. En biopsie, certains îlots de moelle sont subnormaux, d'autres aplasiques, d'autres montrent une petite infiltration plasmocytaire. Autopsie : absence d'érythropoïèse extra médullaire. Infiltration plasmocytaire de la rate. Etat du thymus non précisé.

Cas de Loeb et col. (2 frères) -

1er Cas 17 ans - Erythroblastopénie pure traitée pendant 5 ans par transfusions. Incorporation du Fer 59:4 %. Durée de vie des hématies 35 jours. Coombs négatif.
Rémission sous ACTH mais rechutant à l'arrêt. Splénectomie (650 g - hémosidé-

rose, ainsi que dans la PBH concomitante). Rémission complète mais rechute en 2 mois 1/2, résistant à l'ACTH. 3 mois après : réponse à la corticothérapie. Traitement 6 mois. Rémission persistante 19 mois après l'arrêt du traitement (cependant l'incorporation du Fer 59 n'est que de 28 %).

2ème Cas : Frère du précédent. Hb 6g, GB 5000. Plaquettes 180.000/mm3. Absence de réticulocytes. Hypoplasie érythrocytaire de la moelle, normale par ailleurs. Incorporation du Fer 59 : 5 % au 9e jour. Durée de vie des hématies 90 jours. Coombs ? - En raison de l'amélioration du frère, splénectomie au bout de 2 ans (260 g - hémosidérose). Retour à une moelle normale en 5 jours. Pas de corticothérapie. Recul 29 mois (mais incorporation du Fer 59 : seulement 26 % en 4 semaines).

Cas de Seaman et Koler (1er cas) -

Homme de 62 ans ayant reçu à plusieurs reprises des sulfamides pour des infections broncho pulmonaires. Une poussée d'agranulocytose. Un rash cutané. Puis emploi de pénicilline. NFS subnormale à cette époque. 20 mois après (33 mois après la dernière prise de sulfamides), apparition progressive d'une anémie profonde. GR 1.300.000 - GB 8500 (formule normale) 112.000 Plaquettes. Moelle érythroblastopénique, normale par ailleurs. Décès 25 mois après d'accident transfusionnel. Autopsie : pas de tumeur ni d'hémopathie.

2ème cas : femme de 40 ans. Après 5 ans d'érythroblastopénie, essai d'un traitement par chlorure de cobalt (100 mg/24 h) pendant 4 mois 1/2. Réponse au 2e mois Maintien 9 mois après l'arrêt du traitement. Rémission de qualité telle qu'on fait des saignées répétées pour combattre l'hémochromatose pendant près de 3 ans. Ensuite (communication personnelle de l'auteur) pendant 1 an 1/2, reprise intermittente du traitement par le cobalt à titre prophylactique (plusieurs infections virales). 1 rechute de l'anémie répond encore au cobalt et les saignées sont reprises. Plusieurs épisodes bronchitiques vraisemblablement d'origine virale donnent lieu à un traitement préventif. Une autre rechute ne répond plus. Transfusions Essai inefficace d'androgènes et de corticothérapie. Décès 11 ans après la 1ère réponse, 16 ans après le début de sa maladie (insuffisance cardiaque probablement en rapport avec l'hémochromatose). Pas d'autopsie.

Cas de Eisemann et Dameshek -

Femme de 58 ans. NFS 1.800.000 GR. 3800 GB (formule normale) 475.000 Pl/mm3. Hypoplasie érythrocytaire de la moelle. Echec de l'ACTH et de la Cortisone. Test de Coombs positif. Absence de cellules L.E. Taux des gamma globulines non précisé. Splénectomie 14 mois après le début (600 g - hyperplasie sans infiltrations anormales - hémosidérose modérée). Au 18e jour, augmentation des réticulocytes, des érythroblastes. Le test de Coombs est moins positif. Maintien de la rémission. Recul : 3 - 5 ans (communication personnelle du Pr Dameshek) Evolution ultérieure inconnue.

Cas de Sakol -

Homme de 51 ans. D'abord anémie modérée et seulement diminution des érythroblastes. Puis érythroblastopénie médullaire totale 2 ans après. Eosinophilie importante. Nombreux traitements pendant 1 an. Rémission ? Spontanée pendant 1 an. Puis rechute. Durée : 3 ans et 10 mois au moment de la publication. Evolution ultérieure inconnue.

Cas de Fountain et Dales -

Femme de 49 ans. Erythroblastopénie isolée, non totale (4 % d'érythroblastes dans la moelle). Nombreux traitements dont corticothérapie, inefficaces. Splénectomie (histologie "non significative"). Rémission 3 semaines après, mais non totale. Adjonction de cobalt (100 mg/24 h). Réponse immédiate. Traitement de 2 mois. Recul : 7 mois après l'arrêt du traitement.

Cas de Bousser et col. -

Femme de 38 ans. Anémie profonde (840.000 GR/mm3). Moelle riche, normale, sauf érythroblastopénie (6 %). Test de Coombs ⊕. Rémission partielle sous seules transfusions (ER 24 %, GR 4.500.000) pendant 6 mois. Rechute avec petites leuco et thrombopénie, myélémie, érythroblastose (13 % érythroblastes médullaires) Coombs ⊕ . Agglutinines antileucocytaires et antiplaquettaires. Rémission temporaire sous corticothérapie à fortes doses. 35 % d'érythroblastes. Splénectomie (365 g, rate "inflammatoire") et corticothérapie pendant encore 4 mois. Rémission. Négativation du test de Coombs. Evolution ultérieure inconnue.

Cas de Tsai et Levin -

A propos d'une longue revue (où ils incluent les thymomes)...
Homme de 64 ans. Erythroblastopénie isolée ne répondant ni à ACTH ni à corticothérapie à fortes doses. Splénectomie apparemment inefficace. L'ACTH semble curateur à la suite de cette intervention (débuté 1 mois après - Réponse au 18e jour). Maintien 1 an 1/2. Rechute. Nouvelle réponse au 16e jour de l'ACTH. Mais Décès. Autopsie : infarctus du myocarde, pyélonéphrite aiguë et septicémie. Tuberculose pulmonaire active des 2 sommets. Atrophie du thymus. Hypoplasie érythrocytaire de la moelle. Découverte d'un carcinome bronchique épidermoïde.

Cas de Mielke -

Erythroblastopénie apparue à la suite d'un traitement par l'INH (300 mg/24 h pendant 9 mois). Terrain "allergique" : urticaire, éosinophilie.

Cas de Soutter et Emerson -

Intoxication au benzol chez un homme de 57 ans.
Erythroblastopénie particulière du fait d'une monocytose sanguine un peu augmentée (11 %) et de 26 % de cellules mal identifiables (dont 1 blaste). Moelle riche, nombreuses cellules jeunes, nombreux monocytes. Test de Coombs négatif. Statu quo pendant 4 ans sous transfusions. Foie et ganglions normaux (vérifiés à propos d'une laparotomie pour douleurs abdominales). Traitements divers dont Prednisone (faibles doses) moutardes azotées (faibles doses). Thymectomie (en l'absence d'anomalie radiologique ou macroscopique : thymus de 30 g, un peu hyperplasique.) Rémission partielle ensuite sous corticothérapie à petites doses. Découverte d'une infiltration diffuse histiomonocytaire du sang et de la moelle. Décès 8 mois après l'intervention malgré l'augmentation des doses de Prednisone. Autopsie : abcès du poumon. Leucémie à monocytes.

Cas de Nicolau et col. -

Homme de 59 ans. Erythroblastopénie. Coombs - . Hyperacidité gastrique. Traitements divers dont corticothérapie inefficaces.
Transfusion de moelle osseuse (2 fils) + corticothérapie à fortes doses. Moelle du patient normale au 16e jour, réaction hyperplasique de la série rouge. Maintien 2 mois après. Evolution ultérieure inconnue.

Cas de Schaposnik et Vazquez -

Homme de 69 ans. GR 2.000.000 - GB 7250 (formule normale). Plaquettes 196.000/mm3. Réticulocytes 0. Moelle : aplasie érythrocytaire. Mégacaryocytes et granuleux normaux. Augmentation des plasmocytes et des mastocytes. Test de Coombs négatif. Discrète hyper gamma globulinémie. Pas d'achlorhydrie gastrique. Ebauche de cirrhose à la PBH. Pas de tumeur du thymus radiologique. Traitements divers dont androgènes (doses et durée non précisées). Corticothérapie (doses moyennes), celle-ci entraîne un diabète, et une surcharge sodée : décès en OAP, après une évolution d'un an. Hématologie inchangée.

Cas de Linsk -

Erythroblastopénie quelques semaines après infection respiratoire. 1.560.000 GR - 6550 GB - Plaquettes normales - Aplasie érythrocytaire de la moelle. Absence de plasmocytes. Coombs négatif.
Correction par Prednisone à faibles doses. Rechute 1 an plus tard. Micropolyadénopathies. Hb 4 g - 4700 GB - Réticulocytes 0 - Moelle idem - Taux élevé d'érythropoïétine urinaire. De nouveau amélioration sous Prednisone. Rechute à l'arrêt. Découverte d'une hypogamma globulinémie. Corticothérapie pendant 1 mois 1/2. Rémission. Maintien de petites doses. Très discrète amélioration de l'hypogammaglobulinémie. Maintien actuel de la rémission, et de l'hypogammaglobulinémie (communication personnelle).

Cas de Mallarmé -

1er Cas : Femme de 47 ans - Erythroblastopénie évoluant depuis 3 ans au moment de la publication. 890.000 GR - 6000 GB (formule normale) - Plaquettes normales. Réticulocytes 0,4 %. Coombs négatif. Absence de thymome à la médiastinographie gazeuse. Clichés digestifs, UIV = normaux. Durée totale 6 ans (communication personnelle de l'auteur). Etat hématologique inchangé.

2ème Cas : Femme de 70 ans. Erythroblastopénie totale. Incorporation Fer 59 = 0 %. Une médiastinographie gazeuse fait soupçonner un thymome, mais l'intervention n'en découvre aucune trace. Pas de reliquat thymique pathologique. Etat inchangé dans les suites. Durée totale : 2 ans 1/2 (communication personnelle) Coombs - .

Cas de Malinvaud -

Homme de 74 ans - 1.150.000 GR - 7000 GB - plaquettes normales - Aucune érythroblaste sur le myélogramme par ailleurs normal. Echecs thérapeutiques. corticothérapie, androgènes). Durée de survie de l'ordre de 2 ans. Evolution hématologique inchangée durant cette période (communication personnelle).

Cas de Ederer -

Femme de 63 ans. Angines fréquentes. Cholécystectomie. Petit goître plongeant. Installation d'une anémie. Clichés digestifs et UIV normaux. Coombs ⊖ . Erythroblastopénie progressive. Quelques cellules blastiques sang et moelle. Echec de divers traitements (dont androgènes et cortisone). Rémission partielle après splénectomie. Décès par hémorragie méningée (thrombopénie secondaire avec hypomégacaryocytose). Pas de tumeur thymique.

Cas de Bergqvist -

Homme de 55 ans. Gastrectomie subtotale pour ulcère. Emploi fréquent de phénacétine. NFS 2.000.000 GR - 5200 GB (lymphocytose à 40 %). Plaquettes 320.000 /mm3 - Réticulocytes 0,3 % - Coombs négatif. Achlorhydrie gastrique. Clichés estomac, colon, vésicule, UIV : normaux. La biopsie de moelle confirme l'érythroblastopénie, incomplète.
Arrêt phénacétine + Prednisone (50 mg/24 h). Crise réticulocytaire. Rechute à l'arrêt de la Prednisone. Rémission aux mêmes doses, conservées ensuite pendant 8 mois. Recul 11 mois. Evolution ultérieure inconnue.

Cas de Voyce -

Homme de 47 ans. Découverte d'une anémie à l'occasion de signes bronchopulmonaires. GR 1.300.000 - GB 6500 - Plaquettes 456.000/mm3. Moelle : hypoplasie érythroblastique. Présence d'hématogonies. Gamma globulines normales. Echec ACTH et corticothérapie à fortes doses. Splénectomie (455 g - histologie peu significative) sans effet.
22 mois après le début, petite hypergammaglobulinémie (17,5 g/l) avec paraprо-

téine de type IgG - Absence de protéinurie. Squelette normal.
Rémission passagère (6 mois) après cobaltothérapie (200 mg/24 h). A nouveau 2 rémissions passagères dans les 3 ans suivants. Maintien à petites doses. Rémission apparente ensuite pendant 2 ans. Décédé 18 mois plus tard de thrombose coronarienne (communication personnelle de l'auteur).

Cas de Schmid et col. -

16 cas observés en 10 ans à la Mayo Clinic.(Etude d'ensemble). Nous n'en avons gardé que 15, éliminant le plus jeune sujet qui a probablement un syndrome congénital.

Cas de Rosner et Hausser -

Femme de 69 ans. 1.290.000 GR - 8950 GB (42 % mononucléées) - 174.000 plaquettes. Réticulocytes 1 %. Absence quasi complète d'érythroblastes dans la moelle. Petite augmentation du pourcentage des cellules jeunes. Coombs négatif. Protidogramme normal.
Exploration du thymus : médiastinographie gazeuse, médiastinoscopie avec biopsie : négative. Essai d'androgènes pendant 1 mois 1/2. Echec. Rémission sous corticothérapie à fortes doses : disparition des histiocytes de la moelle, nombre d'érythroblastes normal au 6e jour du traitement. Hyperleucocytose. La diminution des doses s'accompagne d'une rechute. Nécessité d'un traitement continu à doses moyennes. En dépit de ce traitement, apparition d'une leucopénie avec monocytose, d'une thrombopénie et d'un envahissement de la moelle par des cellules monocytoïdes. Rémission ? sous corticothérapie à fortes doses. Rechute 1 mois après, résistant à la corticothérapie. Décès en 1 semaine. Autopsie : moelle pauvre, cellules monocytaires atypiques. Hyperplasie des cellules réticulaires de la moelle, de la rate et des ganglions. Infarctus pulmonaire. Stéatose hépatique et néphrose osmotique. Hématopoïèse splénique vicariante (communication personnelle de l'auteur).

Cas de Goodman et Block -

Homme de 32 ans. Thoracotomie pour masse pulmonaire persistante : tuberculome. Traitement INH (750 mg/24 h) et PAS (8 g/24 h) + Vit. B6 (100 mg/24 h) 5 mois après, anémie (NFS normale au début) absence complète d'érythroblastes dans la moelle. Nombreux nodules lymphoïdes. Séries granuleuse et Mégacaryocytaire normales. Coombs + . Durée de vie des hématies raccourcie au Cr 51. Biopsie d'une petit ganglion axillaire : hyperplasie bénigne. Arrêt du traitement antituberculeux : 2 jours après, quelques érythroblastes dans la moelle. 6 jours après : hyperplasie de la série rouge. Coombs plus faiblement positif. Reprise INH 6 semaines après l'arrêt (doses progressivement montées jusqu'à 800 mg/24 h) puis du PAS. De nouveau aplasie rouge et Coombs très positif. L'arrêt du PAS ne modifie pas la réticulocytose. L'arrêt de l'INH ramène l'Hb à la normale. G_6PD normale.

Cas de Brittingham et Lutcher -

Jeune noir de 17 ans recevant depuis 2 ans 1/2 des anticonvulsivants (334 g de Diphenyl-hydantoïne). Pas de manifestations allergiques ni d'anémie antérieure. NFS : Hb 2 g - GB 10.000 (37 % mononucléées) Plaquettes 300.000/mm3 - Réticulocytes 0 - Moelle : éosinophilie - Absence totale d'érythroblastes. Coombs négatif - Erythropoïétine augmentée - Pas d'anomalies de la loge thymique ni du squelette. Electrophorèse normale. Pas d'anomalies chromosomiques sur les cultures de sang.
Arrêt du traitement : augmentation des réticulocytes au 9e jour. Sang normal après 1 mois. Essai de reprise du traitement : 300 mg/24 h de Dilantin pendant 17 jours. Au 15e jour : absence d'érythroblastes dans la moelle. Arrêt du traitement. Réapparition des érythroblastes au 4e jour. Reprise à doses moins fortes. Hyporéticulocytose. Arrêt définitif. GB et plaquettes sont toujours restés normaux. Plasmocytose médullaire pratiquement normale. Pas de mégaloblastose.

Terrain (malformations dans la famille) prédisposé ? Une étude complémentaire a été faite in vitro par Ynnis et col. : le produit agirait en inhibant la synthèse du DNA dans la lignée érythropoïétique.

Cas de Entwistle et col. -

Homme de 65 ans. Hb 6,7 G - GB : 3.900 (formule normale). Plaquettes : 265.000 /mm3. Réticulocytes 0,1 %. Test de Coombs négatif. Moelle : 4 % d'érythroblastes. Achlorhydrie gastrique. Thorax normal. Incorp. Fer 59 : 23 %. 3 mois après polyarthrite fébrile. Hypergammaglobulinémie. Hippocratisme digital.
16 mois après : masse hilaire sur la radiographie du thorax. Obstruction de la bronche lobaire supérieure gauche en bronchoscopie. Cobaltothérapie. Réduction de la masse. Hématologie inchangée - 4 mois après, thrombopénie.
Décès au bout de 2 ans d'évolution, par hémorragie digestive. Carcinome bronchique à petites cellules avec métastases péritonéales et dans les ganglions paratrachéaux, péribronchiques, para aortiques et coeliaques. Aucune métastase osseuse dans de nombreux secteurs étudiés. Moelle discrètement hypocellulaire, lignée rouge très réduite. Thymus involué, sans tumeur. Hémosidérose diffuse.

Cas de Sanchez et col. -

Femme de 60 ans. NFS 2.680.000 GR - GB 9000 (formule normale). Plaquettes 536.000 mm3 - Réticulocytes : 0 - Coombs négatif - Petite hypergammaglobulinémie (16,5 g) - Absence totale d'érythroblastes dans la moelle. Petits îlots lymphoïdes. Plasmocytose - Mastocytose discrète - Granuleux et Mégacaryocytes présents (et même un peu augmentés). Incorporation Fer 59:0 % - Anémie certaine 5 ans avant (rémission spontanée ?). Echec des traitements par corticothérapie, androgènes, cobalt. Splénectomie. Décès post opératoire. Histologie peu significative de la rate (hyperplasie réticulaire) et du foie (hémochromatose). Pas d'autopsie.

Cas de Goldstein et Pechet -

Femme de 70 ans - Antécédents d'anémie de Biermer à 40 ans (anémie mégaloblastique, achlorhydrie histamino résistante, rémission par extraits de foie -) Rechute après arrêt du Traitement, sensible à la reprise. Nouvelle rechute à nouvel arrêt, de nouveau sensible. Va très bien ensuite pendant 20 ans, au cours desquels l'extrait de foie est remplacé par la vit. B12. A 70 ans, NFS : 1.600.000 GR - 10900 GB (formule normale) - 140.000 Plaquettes - Réticulocytes 0,6 % - Coombs négatif - Dosage de la vit. B12 et de l'acide folique dans le sérum : normal. Erythroblastopénie sans mégaloblastose de la moelle. Granuleux et mégacaryocytes normaux. Splénogramme normal. Tube digestif, thorax : pas de tumeur. Squelette : ébauche de Paget.
Hématologie inchangée quelques mois après. Protidogramme normal. Erythropoïétine urinaire normale. Test de Schilling : excrétion < 4 % dans les urines de 24 heures. Incorporation du Fer 59 : 0 % - Echec des traitements par pyridoxine, prednisone, testostérone, cobalt, B12, Riboflavine.

Cas de Brafield et Verbov -

Femme de 76 ans. Antécédents de syphilis et de rectorragies. NFS : 1.950.000 GR - 19.500 GB (81 % PN). Plaquettes nombreuses. Présence de sang dans les selles. Rectoscopie normale. Radios digestives normales - Atélectasie de la base gauche du poumon. Moelle : érythroblastopénie.
Augmentation progressive de la leucocytose (28.000 GB - 88 % Polynucléaires neutrophiles) et hyperplaquettose : 650.000 à 865.000/mm3.
Thromboses superficielles. Décès 1 mois 1/2 après l'admission. Autopsie : ulcère chronique de l'estomac. Carcinome épidermoïde bronchique. Envahissement splénique. Pas de métastases médullaires (hyperplasie Mégacaryocytaire). Pas d'hématopoïèse extra médullaire. Pas de tissu thymique.

Cas de Digiacomo et col. -

Homme de 72 ans. Antécédents de colite. Pas de toxiques. NFS Hb 8 g. Réticulocytes < 0,5 % - GB 6.900 (formule normale) - Plaquettes 200.000/mm3 - Erythroblastopénie non totale. Coombs négatif. Dosages acide folique et vitamine B12 dans le sérum : normaux. Tube digestif radiologiquement normal.
7 mois après, érythroblastopénie totale. Granuleux et Mégacaryocytes normaux. Coombs positif. Durée de vie des hématies raccourcie. Corticothérapie à doses moyennes. Stabilisation. Puis rechute 6 mois plus tard : essai d'association prednisone + androgènes + pyridoxine. Echec. Androgènes arrêtés en raison d'un ictère. Développement d'une pancytopénie : GB 2400 puis 1350/mm3. Plaquettes 64.000 puis 12.000/mm3.
Autopsie : pneumonie bilatérale. Absence de tumeur thymique. Foie d'hémosidérose et de cholostase. Pas d'anomalie ganglionnaire ou splénique. Pas d'hématopoïèse extra médullaire. Moelle : aplasie avec quelques îlots d'hématopoïèse.
Durée totale : 19 mois.

Cas de Ts'ao Tsai-Huang et col. -

1er cas : femme de 45 ans sans antécédents particuliers, ni absorption de toxiques ou médicaments. Erythroblastopénie très profonde. Autres lignées normales.
Traitement pendant 5 mois par testostérone sans résultat apparent. Cependant revue 6 mois après en rémission complète. Evolution ultérieure inconnue. La recherche d'une tumeur thymique ou d'épithélioma était négative.

2ème cas : femme de 25 ans. Développement d'une érythroblastopénie pendant 1 grossesse (hématologie de l'enfant non précisée). Essai de testostérone pendant 2 mois - Echec - Décès 2 mois après. Pas d'autopsie.

Cas de Oberling et col. -

Femme de 61 ans. 17 ans avant : anémie de Bierner traitée par la vitamine B 12. 1 an avant : rechute sensible à la vitamine B 12. Gastrectomie pour ulcère pylorique. Confirmation de la gastrique atrophique.
NFS 1.800.000 GR - 2000 GB (formule normale) 100.000 Plaquettes. Réticulocytes 0,1 %. Erythroblastopénie quasi totale de la moelle. Granuleux et Mégacaryocytes normaux. Test de Coombs négatif. Protidogramme normal.
Pas de thymus anormal à la médiastinographie gazeuse. Succès apparent d'un traitement par les androgènes poursuivi pendant 10 mois. Recul : 4 mois après l'arrêt du traitement.

C'est volontairement que nous n'avons pas retenu ici :

- le cas de Baar (1928) concernant un enfant
- le cas de Lupu et Nicolau (1931) où existe à l'autopsie une métaplasie myéloïde du foie et de la rate (nous avons conservé le cas de Rosner et Hausser malgré l'existence d'une hématopoïèse splénique à l'autopsie, en raison de la similitude qui lie très vraisemblablement cette observation aux autres)
- le cas de Strauss (1943) où une intoxication au sulfathiazole a guéri en 15 jours après arrêt du toxique.
- de même, le cas de Foy et Kondi (1953) en dépit de son intérêt (succès de la riboflavine) car l'évolution n'a pas duré plus de 15 jours.

CHAPITRE II

PLACE DU SYNDROME DE KAZNELSON PARMI LES AUTRES ERYTHROBLASTOPENIES

Parmi les critères exigés par la majorité des auteurs pour faire entrer une observation dans le cadre de ces érythroblastopénies pures, chroniques, que nous proposons d'appeler "syndromes de Kaznelson", trois d'entre eux méritent une discussion particulière, en raison des frontières qu'ils tracent avec d'autres syndromes érythroblastopéniques : ce sont l'âge de survenue, la durée du syndrome, l'absence de tumeur du thymus. Ils amènent à séparer les syndromes de Kaznelson des érythroblastopénies :

- congénitales
- aiguës
- associées à un thymome.

LES ERYTHROBLASTOPENIES CONGENITALES

Décrites pour la 1ère fois en 1936 par Josephs(140, 141) puis par Diamond et Blackfan en 1938 (73); ces érythroblastopénies surviennent habituellement chez l'enfant très jeune puisque dans la plupart des cas l'anémie est découverte avant le 3e mois. Plusieurs revues ont été consacrées à cette maladie ces dernières années : l'une par Diamond lui-même (74) revoyant trente cas personnels suivis depuis les premières descriptions et dont certaines ont pu bénéficier de la corticothérapie annoncée par Gasser en 1949 (5) une autre par J. Bernard et col. en 1962 (24), portant sur 68 cas de la littérature et 14 cas personnels *.

Il s'agit d'une anémie profonde, isolée, sans désordre important sur les 2 autres lignées, avec réticulocytopénie et en principe érythroblastopénie.

Dans certains cas cependant, ce n'est pas une érythroblastopénie qui est décrite, mais un arrêt de maturation, allant jusqu'à

---

* Ces revues comportant une importante bibliographie, nous n'avons retenu ici que les références d'articles ayant un rapport direct avec cette discussion.

donner un aspect hyperplasique de la lignée rouge. Cet arrêt peut aller jusqu'au stade du réticulocyte, comme dans la forme intitulée par Cathie "érythrogenesis imperfecta" (51). Ces cas, pour Diamond ne devraient pas à proprement parler faire partie de ce cadre. (10)

(Parmi les 6 types décrits par Vilter et col. sous le nom d'"Anémie réfractaire" avec hyperplasie médullaire, le groupe II semble correspondre à cette érythrogénèse imparfaite plutôt qu'à une maladie de Blackfan Diamond) (246).

Si l'âge de survenue est habituellement très précoce, certains auteurs (dont Diamond lui-même) ont admis des cas dont le début s'étage entre 7 mois et 4 ans.

Le syndrome de Kaznelson touche, lui, des adultes âgés. Certains pourtant (15 cas) ont un âge compris entre 17 et 40 ans. Rien ne s'oppose, à première vue, à ce que des sujets plus jeunes y soient inclus. Cependant nous avons préféré (contrairement à certains auteurs qui ne font pas la distinction (216 - 243)) exclure les observations d'enfants très jeunes dont la maladie semblait se rapprocher beaucoup plus de l'anémie de Blackfan Diamond (13 - 77 - 122 - 201 - 233).

Celle-ci se distingue en effet sur des points importants du syndrome de Kaznelson :

- le facteur congénital très probable et peut être héréditaire : jeune âge de survenue, fréquence des incidents de grossesse, petit poids de naissance, parfois malformations associées, existence de formes familiales (230) possibilité d'anomalie chromosomique (5 bis - 241 bis) (encore que le syndrome de Kaznelson puisse être un désordre héréditaire à expression tardive) ;

- la possibilité d'un trouble biochimique portant sur le métabolisme du tryptophane (4 - 170), expliquant peut-être pour Diamond l'action de la corticothérapie.

- la relative fréquence des guérisons, soit sous splénectomie, soit surtout après une corticothérapie entreprise précocément et à fortes doses (5 -24). Des rémissions spontanées sont possibles, des rechutes aussi, c'est la raison pour laquelle nous avons éliminé un des cas de Schmid (221) atteignant un sujet de 15 ans ayant eu une érythroblastopénie de rémission spontanée dans l'enfance.

- l'absence constante de thymome ou d'évolution "maligne" On n'a encore décrit jusqu'à présent aucun cas d'anémie de Blackfan Diamond se terminant en leucémie.

LES ERYTHROBLASTOPENIES AIGUES

La durée du syndrome de Kaznelson est importante. C'est elle qui en fait la gravité : elle conduit à l'hémochromatose et peut-être à une partie de la pathologie maligne.

Mais à partir de quand débute la "chronicité" ?

Il n'est pas du tout certain, comme quelques auteurs l'ont affirmé, que l'érythroblastopénie chronique ne soit qu'une érythroblastopénie aiguë prolongée. Peut-être certains facteurs sont-ils capables de produire les deux variétés évolutives, selon leur temps d'application, leur intensité, le terrain sur lequel ils surviennent.

Mais beaucoup de différences persistent entre les deux syndromes :

Cytologiquement, sur le myélogramme des érythroblastopénies aiguës, existe un blocage entre le stade de pro-érythroblaste et d'érythroblaste basophile. Les pro-érythroblastes sont géants, parfois multinucléés, et disparaissent après résolution de la "crise", remplacés souvent dans les jours suivants par une mégaloblastose transitoire. Une étude caryométrique de ces crises a pu être faite (90) : on n'observe pas de telles régénérations dans les érythroblastopénies chroniques.

Les circonstances dans lesquelles ces crises ont été décrites sont elles aussi assez particulières :

- insuffisance rénale aiguë (207)
- traitement du Kwashiorkor (101 - 147 - 192 bis) 2 à 3 semaines après la rééquilibration protéique
- absorption médicamenteuse (sulfamides* (238), phénobarbital, chloramphénicol (110), huile de chénopode (105))
- piqûres d'insecte (105)
- Maladie de Wissler-Fanconi (57)
- Anémies mégaloblastiques (146 - 177)
- Infections, virales surtout (180)

Il est possible (c'est l'explication qu'en donne Gasser) que ces crises surviennent sur un terrain prédisposé (antécédents allergiques, coexistence de purpura vasculaire (112) - sensibilité particulière aux médicaments). Il est possible aussi qu'elles ne soient découvertes que chez ces sujets, passant volontiers inaperçues chez le sujet normal, du fait de leur brièveté.

Cette notion de terrain apparaît de façon encore plus évidentes lors des érythroblastopénies (passagères elles aussi) observées au cours des anémies hémolytiques (15 - 106 - 200) : celles-ci peuvent être constitutionnelles ou acquises. Des crises semblables ont été décrites au cours de la sphérocytose familiale (91), de la thalassémie (161), de la drépanocytose (59 - 155) de la maladie de Marchiafava Micheli (65 bis).

---

*Les sulfamides sont invoqués par Gasser dans les érythroblastopénies aiguës, par Strauss dont le cas évolue en 15 jours, par Seaman pour un de ses cas chroniques, mais la responsabilité du médicament n'est pas ici formellement prouvée).

Elles ont souvent une incidence familiale, ce qui a amené à rechercher un facteur déclenchant qui pourrait être une infection virale (38 - 118 - 132 - 226).

Le mécanisme en pourrait être, à l'occasion d'une de ces infections, un déficit passager en acide folique (56 - 176).

Plus rares, elles existent aussi après iso ou auto-immunisation. Deux cas en ont été décrits après incompatibilité Rh (107 - 117). Des anémies auto-immunes à test de Coombs positif ont été aussi tenues responsables de certaines phases d'érythroblastopénie (36 - 45 - 65 - 71bis - 107 - 229). Enfin, la coexistence d'une anémie hémolytique constitutionnelle et d'un test de Coombs passagèrement positif au cours d'une phase érythroblastopénique, a également été notée (3 - 49 - 68).

Quelles que soient les circonstances, la durée de ces crises est toujours courte :

8 à 15 jours au plus dans le cas des érythroblastopénies survenant sur terrain "normal".

7 à 10 jours dans le cas des érythroblastopénies aiguës au cours des anémies hémolytiques constitutionnelles.

Un peu plus prolongées, mais n'excédant pas 2 à 3 mois dans le cas des anémies hémolytiques auto immunes (5 jours pour Davis, 1 mois dans le cas de Seip, 2 à 3 mois dans ceux de Burston)

C'est ici que la frontière est difficile à établir, entre ces derniers cas, et ceux où la découverte d'un test de Coombs positif au cours d'une érythroblastopénie chronique fait invoquer à son origine un état "hémolytico-aplastique" (208). Il semble que de toutes façons ces cas chroniques puissent être distingués des "crises aplasiques" des maladies hémolytiques, en raison de la durée beaucoup plus longue de l'érythroblastopénie (1 an dans le cas de Dameshek) de la précession clinique de l'érythroblastopénie sur l'hémolyse, de leur absence de guérison spontanée, ne survenant guère qu'après splénectomie. On conçoit cependant que des discussions puissent avoir lieu.

LES ERYTHROBLASTOPENIES AVEC THYMOME

Troisième syndrome voisin (le plus proche sans doute) il survient aussi chez l'adulte âgé et son évolution est chronique. Nous en avons séparé les syndromes de Kaznelson, dont la publication initiale ne comportait pas de thymome, gardant ainsi la possibilité de comparer les deux groupes.

Il existe actuellement plus de 50 observations publiées d'Erythroblastopénie avec thymome. Nous en avons retrouvé 57 (tableau n° 4) *, mais sans doute ne sont-elles pas toutes publiées.

---

* Reporté à la fin de ce travail p. 221

Plusieurs revues générales ont été consacrées à ce sujet ces dernières années, parmi lesquelles celles de Havard (126) et Scott en 1960, de Dreyfus (81) et col. en 1962, de Andersen (7) et Ladefoged en 1963, et de Schmid (220) et col., la plus récente, parue en 1965. Une très récente mise au point de Dameshek (71) se basant sur les faits nouveaux acquis sur la physiologie du thymus, met en relief ce qui permettrait de considérer toute cette pathologie comme essentiellement "immunologique".

L'érythroblastopénie est relativement fréquente dans les thymomes : 7 % d'après l'étude de Dreyfus portant sur les cas parus jusqu'en 1962, un peu moins dans l'expérience de Schmid (2,3 %) portant sur une statistique personnelle de 169 tumeurs du thymus.

De l'étude anatomo pathologique de la tumeur, il semble ressortir que les thymomes malins sont exceptionnels (2 cas), que par contre on peut rencontrer des thymomes bénins de tous types : épithélial, lymphoïde, mixte. De l'expérience de Schmid, le type le plus souvent rencontré lorsqu'existe une érythroblastopénie est le type fuso-cellulaire (17 cas sur 19 tumeurs considérées comme classables).

L'association n'a jamais été rencontrée chez l'enfant, le plus jeune des sujets atteints avait 20 ans. Il s'agit donc d'une érythroblastopénie de l'adulte, dont 1 cas /2 s'accompagnerait de thymome. C'est dire qu'il s'agit de la première anomalie à soupçonner en de telles circonstances et qu'on ne peut affirmer qu'un adulte a une érythroblastopénie pure, de type Kaznelson, qu'après une recherche très minutieuse de thymome. Celui-ci est souvent visible sur des radiographies simples du thorax, où l'ombre tumorale déborde le médiastin. On la voit mieux de profil, comblant ou modifiant la clarté de la région rétro-sternale. Il faut parfois pour la mettre en évidence des tomographies du médiastin, voire une médiastinographie gazeuse, une médiastinoscopie. Certains auteurs (dont Renault) conseillent d'aller jusqu'à la thoracotomie exploratrice. En effet, si la majorité de ces tumeurs est décelable aux examens radiologiques simples, si leur développement est suffisamment important pour que leur poids atteigne parfois près d'1 kg, il en est aussi qui ne dépassent pas quelques grammes, et l'on comprend aisément que ces tumeurs de petite taille puissent échapper aux investigations radiologiques.

Toutefois, des erreurs peuvent être aussi commises dans le sens inverse : dans un cas de Mallarmé où un thymome avait été soupçonné sur la médiastinographie, il ne fut pas retrouvé à l'intervention. En cas de décès, une autopsie bien faite permet en tout cas d'affirmer la présence ou l'absence de ces tumeurs.

Cette discussion ne nous éloigne pas de notre sujet, car elle pose un problème pratique indéniable : comment explorer la région du thymus en cas d'érythroblastopénie ? Jusqu'où aller dans les investigations ? Ceci d'autant plus que quelques rares cas d'ablation de thymome ont été suivis d'une rémission de l'érythroblastopénie...

Sur le plan pratique, beaucoup d'auteurs s'accordent à dire

que des radiographies bien faites, sur de nombreux plans tomographiques, du médiastin de face ou mieux de profil, permettent de retrouver la très grande majorité des tumeurs du thymus. Ce n'est que si l'on a un doute après ces examens, surtout s'il s'agit d'une femme (le thymome y est 3 fois plus fréquent que chez l'homme) qu'il faudrait envisager médiastinographie gazeuse, médiastinoscopie, voire thoracotomie.

Sur le plan théorique, on ne devrait accepter comme syndrome de Kaznelson que les cas où des investigations approfondies comprenant l'autopsie auraient exclu la possibilité d'un thymome. Tous les cas décrits ici n'ont pas eu cette ultime vérification. Mais tous ont eu des recherches radiologiques bien faites, certains ont eu médiastinographie ou scopie, voire thoracotomie : dans aucun des cas ou n'a trouvé de tumeur. Dans aucun de nos cas non plus, l'autopsie n'a permis la découverte d'un thymome insoupçonné. Le nombre de cas où une telle tumeur est découverte à l'autopsie d'un malade bien étudié en ce sens durant la vie, est d'ailleurs pratiquement nul depuis que la connaissance de ses associations pathologiques fait rechercher systématiquement un thymome devant certains signes. Dans l'article récent de Murray et Webb (188), où un thymome de type épithélial est retrouvé à l'autopsie d'un hypo gammaglobulinémique, on signale a posteriori, qu'en reprenant les clichés radiographiques antérieurs, cette tumeur était en fait visible...

Les érythroblastopénies avec thymome ont avec les syndromes de Kaznelson des caractères communs et des différences :

Celles-ci reposent essentiellement sur l'incidence (thymome plus fréquent chez la femme, et ne comportant pas deux pics de répartition selon l'âge comme dans les érythroblastopénies pures) sur certaines associations pathologiques particulières (myasthénies dans les thymomes, leucémies dans les syndromes de Kaznelson) sur des résultats thérapeutiques un peu différents, les méthodes de traitement étant souvent voisines.

Les rapprochent l'identité du tableau clinique réalisé initialement, la fréquence de certaines anomalies biologiques, une pathogénie qui n'est peut-être pas fondamentalement différente : si l'érythroblastopénie est secondaire au thymome, n'importe quelle lésion du thymus (dysplasie, atrophie si difficile à apprécier à cet âge, ou même défaut fonctionnel sans traduction morphologique évidente) est peut être capable d'aboutir au même résultat. Si érythroblastopénie et thymome ont une étiologie commune à distance, cette même lésion causale pourrait dans certains cas ne donner qu'une érythroblastopénie isolée.

Nous reviendrons sur certains de ces points au cours des chapîtres ultérieurs. Il est certain en tout cas qu'il s'agit de deux cadres pathologiques assez proches, entre lesquels on ne peut établir de frontières aussi nettes qu'entre les autres érythroblastopénies.

CHAPITRE III

MATERIEL ET METHODES DE NOTRE TRAVAIL

L'étude de ce syndrome a comporté les données recueillies par les observations cliniques, et par un certain nombre d'investigations complémentaires qui ont été conduites de façon homogène sur notre groupe de malades. Elles avaient pour but de préciser le diagnostic en essayant de classer les érythroblastopénies - (et notamment de rechercher une éventuelle pathologie maligne) - de tenter d'en découvrir les mécanismes et les réponses thérapeutiques éventuelles.

Données cliniques :

L'interrogatoire a porté notamment sur la recherche d'antécédents particuliers au sujet ou à la famille - sur la prise antérieure de médicaments ou d'exposition à un toxique.

L'examen clinique était naturellement orienté vers l'état des organes hématopoïétiques et la recherche d'une tumeur.

22 malades ont été retenus d'après les critères définissant le syndrome de Kaznelson (lorsque ce choix a posé un problème particulier, il est mentionné dans la discussion qui suit l'observation de ces malades).

Leur âge varie entre 33 et 70 ans au moment des premières manifestations de la maladie. Il y a 12 hommes et 10 femmes.

La durée d'observation varie entre 6 mois et 7 ans 1/2, douze malades ont été suivis régulièrement au-delà de 2 ans d'évolution, quinze d'entre eux ont été suivis depuis le début de la maladie jusqu'à leur décès, une malade n'a pas été revue après le sixième mois. Elle est décédée depuis, mais nous ignorons dans quelles circonstances. Parmi les six survivants, deux sont revus régulièrement depuis plus de quatre ans, trois autres habitent l'étranger et nous ne recevons de nouvelles que par les médecins correspondants du service, le dernier a été suivi à la consultation du service jusqu'en juillet 1967 et nous n'avons eu de nouvelles depuis que par voie indirecte.

Dans tous les cas, en raison de la difficulté d'apprécier l'importance des seuls signes cliniques, nous avons fixé la date de début de la maladie à celle du premier hémogramme permettant de

chiffrer précisément le degré de l'anémie. Nous avons arrêté l'évolution, soit à la date du décès lorsqu'elle est connue, soit (pour 1 cas) à la dernière consultation dans le service lorsque l'évolution ultérieure nous est inconnue, soit enfin, à la date actuelle (octobre 1967) lorsque les malades sont encore en vie.

Données paracliniques :

De nombreux hémogrammes et myélogrammes ont été prélevés, dont la lecture a été faite dans le laboratoire de Madame Surtell *. La conservation de ces documents nous a permis une seconde lecture, orientée par la recherche de signes particuliers et la comparaison des cas regroupés. Cette étude a été faite dans le laboratoire du Pr Ag. Lortholary par une équipe de cytologistes entraînés, ne connaissant pas au départ le diagnostic définitif des malades ainsi étudiés.

Les documents histologiques ont été obtenus par biopsie médullaire (souvent répétées au cours de l'évolution), fixés dans le liquide de Bouin et inclus sans autre décalcification, colorés à l'hématéine-éosine-safran, complétée lorsque c'était nécessaire par une coloration de la réticuline *. Ces biopsies ont toutes été interprétées par le Dr Ripault, qui a bien voulu revoir avec nous ces documents et nous guider dans leur classification.

Les études isotopiques ont été faites dans le laboratoire du Pr Ag. Y. Najean, selon des méthodes mises au point dans ce laboratoire (78 - 190 - 191).

Le Fer 59 est injecté par voie veineuse à la dose de 0,3 microcurie/kg. On mesure à l'aide de prélèvements répétés, dans les six premières heures, puis de façon plus espacée jusqu'au 14e jour, la décroissance de l'activité plasmatique. Les taux d'activité sont reportés sur coordonnées logarithmiques. La décroissance ne se fait pas selon une droite simple mais selon 2 courbes exponentielles dont on mesure la pente et le pourcentage respectif par rapport à l'activité totale injectée. Dans les cas pathologiques, une 3e composante exponentielle se dégage entre la courbe initiale et la courbe lente tardive (c'est ce qu'on observe habituellement dans les insuffisances médullaires graves).

La mesure du pourcentage d'incorporation globulaire renseigne directement sur le degré d'insuffisance de l'érythropoïèse : on le mesure à partir de la quantité de radio-activité injectée, du volume sanguin circulant et des chiffres de radio-activité de chacun des échantillons de sang prélevé dans les jours qui suivent l'injection du radio-fer. La courbe doit être suivie jusqu'à ce qu'elle atteigne un

---

* Nous remercions Madame Surtell et ses laborantines, ainsi que celles du laboratoire d'anatomie pathologique, du soin qu'elles ont apporté à l'établissement et à la recherche de ces documents

plateau, qui est en général entre 75 et 85 % chez le sujet normal vers le 10 - 14ème jour. Le chiffre retenu est celui de l'incorporation au moment où ce plateau est atteint.

Pour préciser le siège - et le degré - de l'érythropoïèse (extra ou intra-médullaire) on mesure l'activité du Fer 59 au moyen de sondes à scintillation centrées sur l'organe à explorer.

Une appréciation des mouvements du fer, à partir du plasma vers les divers organes, peut être obtenue dans les 2 premières heures par enregistrement simultané de l'activité du foie, de la rate, et d'un os (sacrum) et de la radioactivité de l'aire précordiale.

Enfin, on peut tenter de déterminer le volume des réserves à partir de l'équilibre approximatif qui existe entre les réserves et le plasma au-delà du 15e jour de l'épreuve.

Une étude de la cinétique du Fer 59 a été ainsi faite chez 18 de nos 22 malades. Pour 4 d'entre eux, elle a été faite à 2 reprises : dans 2 cas pour prouver la rémission après corticothérapie et dans 2 cas en raison de changements importants dans l'évolution hématologique (aggravation de l'érythroblastopénie).

Enfin, dans 14 cas, la durée de vie d'hématies normales marquées au Cr 51 a été mesurée en iso transfusion en même temps que la cinétique du radiofer. Cette mesure pouvait nous renseigner sur l'existence éventuelle d'une hémolyse extra corpusculaire, expliquant dans certains cas la fréquence accrue des transfusions.

Les examens radiologiques ont été faits dans le Service du Pr Bourdon, en grande majorité par les soins des Pr Ag. Desprez-Curely et Bismuth. Celui-ci a bien voulu revoir avec nous les clichés d'interprétation difficile. Ils étaient orientés pour la plupart, vers la recherche d'un thymome ou d'un épithélioma latent :

C'est ainsi que la plupart de ces malades ont subi des radiographies du tube digestif, des voies urinaires, du squelette, une lymphographie lorsqu'elle était nécessaire, complétées éventuellement par les examens habituels : gynécologiques, oto-rhino-laryngologiques et une rectoscopie dans les cas qui l'exigeaient. Cette recherche apparemment trop systématique nous a pourtant seule permis de découvrir 2 épithéliomas (gastrique et rectal) à un stade initial.

Les anomalies de la loge thymique ont été recherchées chez tous les malades par des radiographies simples du thorax, chez 15 d'entre eux par des tomographies du médiastin. Ceux pour lesquels existait une suspicion de tumeur ont subi une médiastinoscopie dans le service du Pr Mathey (1) (3 malades). Une autre a eu une thoraco-

---

(1) Nous remercions le Pr Ag. Renault qui a bien voulu nous confier les documents histologiques de ces malades et qui en avait assuré la lecture.

tomie. Dans aucun de ces cas, pas plus que lors des 6 autopsies faites sur 16 malades décédés, on n'a trouvé d'anomalies macroscopiques du thymus, réduit le plus souvent à un reliquat graisseux.

L'enquête "immunologique" a comporté :

- La recherche d'iso ou d'auto anticorps anti érythrocytaires, leucocytaires, plaquettaires, faite à maintes reprises dans le laboratoire du Pr Ag. Dausset (1). Les auto anticorps ont également été analysés dans le laboratoire du Pr Ag. Salmon. Nous le remercions d'avoir autorisé le Dr Homberg à effectuer dans son laboratoire quelques recherches supplémentaires sur le sérum de ces malades.

- La recherche d'anticorps antinucléaires (complétée au besoin par celle d'anticorps anti DNA et anti-nucléoprotéines), d'anticorps anti-estomac et anti-thyroïdiens, faite par Mme Cannat dans le laboratoire du Pr Ag. Seligmann (2).

- La recherche de facteurs rhumatoïdes par le test au latex et la réaction de Waaler Rose, faite en partie sous la surveillance du Pr Ag. Kahn (3) et, pour certains, du Dr Homberg (3), qui a étudié en plus : la présence éventuelle d'anticorps anti-cardiolipides, le titre des hétéro agglutinines, certains anticorps antithyroïdiens.

L'étude des protéines a comporté, outre l'électrophorèse sur papier, une électrophorèse en gélose et une Immunoélectrophorèse faite par les soins de Madame Danon (3) dans le laboratoire du Pr Ag. Seligmann. C'est cette recherche qui a permis de découvrir, malgré sa faible quantité, une "paraprotéine" dans notre cas n° 14.

Dans cet ordre de choses, nous avons tenté d'apprécier, d'une part la plasmocytose médullaire d'après la moyenne des pourcentages cytologiques, d'autre part d'éventuels troubles de l'hypersensibilité retardée, mais cette étude portant en grande partie sur des dossiers de malades décédés, n'a pu comporter que le recueil des renseignements fournis par les réactions à la tuberculine.

---

(1) Mlle A. Barge, qui a assuré l'interprétation de la plupart de ces examens, a bien voulu les revoir avec nous et nous aider dans nos recherches complémentaires.

(2) Nous la remercions ici de l'attention particulière qu'elle a accordée à ce problème, nous permettant d'avoir une série d'investigations homogènes chez nos malades.

(3) que nous remercions beaucoup pour ce travail.

Pour 8 malades, nous avons étudié le caryotype à partir de cultures médullaires (8 fois) et sanguines en présence de phytohémagglutinine (2 fois).

Cette étude a été faite dans le laboratoire du Dr J. Tanzer (1) selon la technique de Tjio et Whang (242 bis).

Enfin, 4 malades ont eu un dosage d'érythropoïétine effectué par les soins du Pr Ag. Boivin (2) dans le service du Pr Fauvert.

---

(1) Nous remercions Mlles Tabacovici, Domecq et Pandazopoulos qui ont consacré beaucoup de leur temps à établir les cartes chromosomiques et qui ont également effectué le dosage des phosphatases alcalines leucocytaires.

(2) Que nous remercions beaucoup pour ce travail.

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS

Dans la mesure du possible, afin d'en faciliter la lecture ou la recherche de points particuliers, nous avons suivi pour chacune des observations un plan identique. Les tableaux accompagnant certaines d'entre elles sont destinés à en montrer l'évolution hématologique, de la période initiale à la période terminale : entre les lignes pointillées s'inscrivent des surfaces dans l'aire desquelles les valeurs sont considérées comme normales. Les résultats hématologiques peuvent être ainsi directement comparés aux chiffres normaux. Nous avons dû employer quelques abréviations d'usage courant pour alléger le texte, dont la signification est la suivante :

Hb : Hémoglobine
VG : valeur globulaire
GR : globules rouges
GB : globules blancs
N.F.S. : numération formule sanguine
B.M. : biopsie médullaire
PBH : ponction biopsie hépatique
VS : vitesse de sédimentation
LCR : liquide céphalo rachidien
FO : fond d'oeil
ECG : électrocardiogramme
IDR : intradermo réaction
UIV : urographie intra-veineuse
BSP : brome sulfone phtaléine
PSP : Phénol sulfone phtaléine
SGOT : sérum glutanic oxalo-acétic transaminases
SGPT : sérum glutanic pyruvic transaminases
U.F. : unités Frankel
U.K. : unités King
U.V.B.Y. : unités Vernes Bricq Yvon
Ig A : Immunoglobuline A
Ig M : Immunoglobuline M
Ig G : Immunoglobuline G

CAS N° 1 -

Monsieur Félix D... - Né le 11 janvier 1910.

ANTECEDENTS - Ulcère du duodénum connu depuis 1952, ayant donné lieu dans les six années précédentes, à plusieurs poussées évolutives, traitées par Bismuth et protéinothérapie intra-veineuse.

ANTECEDENTS FAMILIAUX - aucun antécédent particulier.

TOXIQUES EVENTUELS : inconnus.

HISTOIRE CLINIQUE - A l'âge de 54 ans, apparition d'une asthénie importante, d'une dyspnée et de précordialgies d'effort.

Une première numération est faite en Mars 1964 : on trouve 3 500 000 globules rouges par mm3, 0 % de réticulocytes, 11 900 globules blancs par mm3.

Cette anémie va s'accentuer malgré un traitement à base de fer et d'extraits de foie. En Juillet 1964 : 2.800.000 globules rouges par mm3, on aurait trouvé alors 23 % de réticulocytes. Un myélogramme aurait montré 14 % d'érythroblastes, 82 % d'éléments granuleux.

Un saignement digestif est recherché par des radiographies de tout l'appareil digestif et une rectoscopie. Cette recherche est négative. Il n'y a pas de sang dans les selles. Les phosphatases alcalines sont normales. Un saturnisme et une porphyrinurie sont éliminés.

En Octobre 1964, Monsieur D... est hospitalisé à l'Hôpital BRUGMANN à Bruxelles (Service du Docteur NAETS) *. On note une pâleur et une splénomégalie. La moelle montre une hyperplasie granuleuse. Les phosphatases alcalines leucocytaires ont un score de 23. Il n'y a pas de chromosome Philadelphie. La biopsie de moelle est normale. Urographie intra-veineuse et radiographie du thorax sont normales. Durée de vie des hématies étudiée au Chrome 51 : 23 jours. A la suite de cela, un traitement à base de Stérandryl (500 mg par semaine) sera fait pendant six mois. Ce traitement ne permet cependant pas d'espacer les transfusions qui deviennent nécessaires toutes les 3 semaines.

Un bref traitement par la Prednisone (20 mg, puis 10 mg par jour) est tenté entre Mai et Juin 1965, pendant 20 jours. Son résultat est nul et on l'arrête en raison d'une poussée ulcéreuse. En Juillet 1965, la moelle contient 4 % d'érythroblastes pour 80 % de granuleux. Le test de Coombs est négatif. En Septembre 1965, une deuxième biopsie médullaire est normale. En Novembre 1965, Monsieur D... est envoyé à la consultation du Dr NAJEAN à l'Hôpital Saint-Louis. Il existe un gros foie, une rate à peine augmentée de volume, un teint d'hémochromatose. Cette fois-ci, la moelle contient 20 % d'hémoblastes indifférenciés, et sur 64 % de granuleux, il existe 10 % de myéloblastes. Les érythroblastes sont à 5 %. On suspecte un début de leucémie aiguë et Monsieur D... est hospitalisé en Janvier 1966 dans le service du Pr Jean BERNARD.

EXAMEN CLINIQUE - L'asthénie est importante, la température à 37°. Il n'y a pas de subictère. Le teint est gris. Il n'y a pas d'adénopathies palpables. Foie et rate sont hypertrophiés. L'examen cardiaque et l'électrocardiogramme sont normaux, en dépit de précordialgies fréquentes.

---

* Nous remercions particulièrement le Dr NAETS qui nous a transmis ces renseignements précieux sur les séjours de Monsieur D... à l'Hôpital Brugmann.

INVESTIGATIONS COMPLEMENTAIRES -

Hémogramme : 1 680 000 globules rouges par mm3, hémoglobine : 6 gr/100 ml réticulocytes : 0; 8 200 globules blancs par mm3 (polynucléaires neutrophiles :81 %, éosinophiles : 1, lymphocytes : 13 %, monocytes : 5 %). Les plaquettes sont à 360 000 par mm3 .

Myélogramme sternal : densité riche, érythroblastes : 0 %, granuleux : 66 % (myélocytes : 10, métamyélocytes : 10, polynucléaires neutrophiles : 45) hémoblastes indifférenciés : 22 %, lymphocytes : 12 %, Mégacaryocytes : présents).

Biopsie de moelle : (Dr Ripault)

- Charpente osseuse normale, avec par endroits myélofibrose
- Moelle extrêmement riche, dépourvue d'adipocytes
- Hyperplasie granuleuse et Mégacaryocytaire
- Discrète surcharge hémosidérinique

Conclusion : aspect de splénomégalie myéloïde de type I - II

Etude isotopique : Incorporation globulaire inférieure à 5 %, fixation nulle par les os, d'emblée élevée par le foie, érythroblastopénie pure, complète, sans trouble de maturation associé, et sans hémolyse périphérique. La durée de vie des hématies étudiée parallèlement par le Chrome 51, en iso-transfusion, est de 30 jours.

Biopsie hépatique : Surcharge pigmentaire. Absence de métaplasie myéloïde.

Fer sérique : 290 γ/ 100 ml
Sidérophylline saturée à 100 %

Bilirubinémie : 7,5 mg/l (dont 5,5 mg de bilirubine benzéno-extractible).

Test de Combs positif (direct et indirect) avec les anti-globulines gamma-G.

Présence d'une iso-immunisation anti-E (1/4) et anti-Kell. Iso-immunisation anti-leucocytaire.

Recherche d'une tumeur thymique : pas de tumeur visible sur les radiographies du thorax de face ou de profil.

La recherche d'un épithélioma sera faite du point de vue clinique : elle est négative. On ne reprend pas les investigations radiologiques antérieures qui n'avaient pas montré d'épithélioma.

Autres investigations :

Vitesse de sédimentation : 25 - 80.

Taux de protides : 63,5 g/l (Albumine : 39, globulines : 24,5, Alpha 1 : 2 gr, Alpha 2 : 5 gr, Beta : 6,5 gr et gamma : 11 gr).

Tests hépatiques : normaux.

Elimination de la B.S.P. : normale.

Urée : 0,35 gr/l
Absence de protéinurie
Etude cytobactériologique des urines normale
Glycémie : 1 gr/l
B.W. : négatif
Fond d'oeil : stade II
Liquide céphalo-rachidien : normal.

Recherche de sidéroblastes dans la moelle : 15 sidéroblastes sur 50 érythroblastes dont 9 ayant moins de 10 grains et 6 ayant plus de 10 grains. Présence de quelques sidérocytes et de rares amas extra-globulaires.

Test au tryptophane : normal.

Etude de l'Hémostase : déficit modéré en VII et en X.

A la suite de cette hospitalisation, le diagnostic n'est pas formel puisque, si la cytochimie est en faveur d'une leucémie aiguë myéloblastique (réaction des péroxydases positive), par contre une deuxième moelle (27 janvier 1966) de richesse normale, et dans le même territoire, ne montre cette fois qu'un seul myéloblaste (2 % d'érythroblastes, 63 % de granuleux dont 1 myéloblaste, 27 % de lymphocytes, 2 % de monocytes, 6 % de plasmocytes, présence normale de mégacaryocytes).

D'autre part, un splénogramme ne montre pas non plus de cellules blastiques (cellules réticulaires : 2, histiocytes : 12, lymphoblastes : 8, monocytes : 1, lymphocytes : 54, plasmocytes : 1, polynucléaires : 22).

Une deuxième ponction hépatique montre une fibrose périportale avec ébauche de cirrhose, une importante surcharge hémo-chromatosique, mais là encore pas d'infiltration blastique.

Monsieur D... sort le 27 janvier 1966. Le dernier hémogramme du service montre 10 gr d'hémoglobine, 7 600 globules blancs dont 65 % de polynucléaires, et 200 000 plaquettes.

Il a reçu 6 transfusions durant son séjour. On lui prescrit un traitement à base de Prednisone (1 mg/kg/24 heures).

EVOLUTION -

Le 6 Avril 1966, Monsieur D... est hospitalisé dans le Service du Professeur LAMBERT à l'Hôpital BRUGMANN de Bruxelles.

8 jours auparavant, installation de fièvre et de signes d'infection pulmonaire. A l'entrée, il n'y a que 1 500 000 globules rouges par mm3, ce qui nécessite des transfusions d'urgence. 4 600 globules blancs dont 71 % de polynucléaires neutrophiles, 1 % myélocyte neutrophile, 23 % lymphocytes et 3 % monocytes, plus 2 % érythroblastes acidophiles), 176 000 plaquettes. La vitesse de sédimentation est à 168. Les transaminases normales. Les urines contiennent du sucre et de l'albumine, il existe une infection urinaire à colibacilles. Malgré l'antibiothérapie, la fièvre va persister et la vitesse de sédimentation rester très élevée. Les protides totaux sont à 54,4 gr/l (albumine : 23,6, globulines : 30,8, alpha 1 : 4,4, alpha 2 : 8,25, beta : 8,25, gamma : 9,35 gr/l) Cholestérol total : 0,95 gr/l.

Un myélogramme du 12 avril 1966 montre une moelle pauvre, contenant 13 % d'érythroblastes, 69 % d'éléments granuleux, 3 % de blastes, 13 % de lymphocytes, 2 % de monocytes.

Alors qu'existaient une matité de la base droite, des râles pulmonaires, une fièvre oscillante, 10 jours après la fièvre a disparu mais les signes pulmonaires ne se sont pas modifiés. Une diarrhée apparaît et dans les jours suivants, l'abdomen devient très sensible et tympanique. Le 28 Avril s'installe un collapsus, qu'on attribue à une perforation d'ulcère. Décès le 29.

La dernière numération formule montrait 6,4 gr d'hémoglobine, 7 700 globules blancs dont 83 % de polynucléaires, 16 % de lymphocytes, 1 érythroblaste 110 000 plaquettes par mm3.

CAS N° 1	SEXE : M	AGE : 53	GROUPE SANGUIN : 0 pos.

ANTECEDENTS PERSONNELS NOTABLES : Ulcère duodenal (T^t Bismuth et proténothérapie IV)

EVOLUTION HEMATOLOGIQUE

MOELLE

PERIODES	INITIALE	INTER-MEDIAIRE	TERMINALE
ERYTHROBLASTES N = 10 à 30 %	15	0 à 2 %	13
ELEMENTS GRANULEUX N = 45 - 75 %	69	66	68
MEGACARYOCYTES	+++	+	+
CELLULES JEUNES N = 0 - 12 %	0,5 %	1 à 22 %	4 %

SANG

PERIODES	INITIALE	INTER-MEDIAIRE	TERMINALE
RETICULOCYTES N=10 - 100.000/mm3	50.000	0	10.000
LEUCOCYTES (Poly et mononucléés N=4 - 10.000/mm3	8.200	8.200	7.700
PLAQUETTES N=2 à 400.000/mm3	500.000	360.000	110.000
CELLULES JEUNES N = 0 %	0 %	0 à 5 %	0 %

ETUDES ISOTOPIQUES

% INCORPORATION Fe 59 : <5 %

1/2 VIE HEMATIES Cr 51 : 30 JOURS

FAITS BIOLOGIQUES MARQUANTS

Test de Coombs passagèrement positif
γ globulines normales
Caryotype : pseudo-diploïdies

HISTOLOGIE :
- charpente osseuse normale - Myélofibrose
- Densité très riche, absence d'adipocytes
- hyperplasie granuleuse et Mégacaryocytaire
- aspect de splénomégalie Myéloïde type I, II.

TRAITEMENTS APPLIQUES :
- fer, extraits de foie
- Stérandryl 500 mg/semaine/6 mois
- Prednisone à faibles doses

TRAITEMENTS EFFICACES : Transfusions

DIAGNOSTIC PROBABLE : L. granuleuse ?

DUREE : 25 mois

AUTOPSIE faite le 29 Avril 1967, par le Dr. STOFFELS *

Macroscopiquement, il existe dans les cavités pleurales 300 cc de liquide citrin, sans adhérences. Le lobe inférieur du poumon gauche est atélectasique, la muqueuse bronchique est congestive ainsi que la tranche de section du parenchyme. Dans le poumon droit, existe une consistance ferme du sommet et du lobe inférieur. Les artères lobaires inférieure et moyenne sont obstruées par des caillots. On retrouve dans le lobe supérieur et dans le lobe inférieur de petits infarctus suppurés.

Le coeur pèse 420 gr ; le ventricule gauche est dilaté, son épaisseur augmentée. Les coronaires sont normales. (On retrouve quelques cicatrices fibreuses à la coupe du myocarde).

Dans la cavité abdominale se trouve 1 litre de liquide citrin, le foie pèse 2 250 gr, de coloration pâle. La rate pèse 570 gr ; elle est homogène à la coupe. L'estomac, le duodénum, le grêle sont normaux. Dans le colon sigmoïde, on trouve de vastes fausses membranes, et des ulcérations disséminées. Sur le reste du colon et à partir du coecum, la muqueuse est pâle et recouverte de granulations blanc-jaune de la taille d'une tête d'épingle. Les surrénales sont délipidées. Les reins paraissent normaux. L'aorte est modérément athéromateuse et les veines fémorales sont libres. Les ganglions abdominaux ne sont pas augmentés de volume. La moelle fémorale est de coloration normale. Le cerveau est normal macroscopiquement. Un prélèvement sera fait sur le cortex frontal.

Histologie :

Sur les poumons, on retrouve les infarctus et dans le myocarde la fibrose instersticielle. La rate est infiltrée par quelques cellules jeunes de la série myéloïde. Le foie montre une hémosidérose post-transfusionnelle et une cirrhose à un stade peu avancé. Les reins sont le siège d'une fibrose instersticielle, et d'un épaississement hyalin de la paroi des artérioles. Sur le colon existe une colite diphtéroïde. La moelle examinée histologiquement a un aspect monotone. Elle contient de nombreux myéloblastes, mais pas de polynucléaires. La conclusion en est : leucémie à myéloblastes.

Le prélèvement histologique du cortex frontal ne montre pas d'infiltrats leucémiques.

RESUME

Erythroblastopenie profonde chez un homme de 53 ans.

Echec thérapeutique des androgènes.

Hyperplasie granuleuse et Mégacaryocytaire, puis granuleuse seule avec augmentation des éléments immatures dans la moelle, au cours de l'évolution.

Décès à la suite d'infarctus pulmonaire et d'un syndrome abdominal aigu lié à une colite diphtéroïde.

Durée d'évolution : 25 mois.

---

* Nous remercions ici le Dr STOFFELS qui a bien voulu nous envoyer le compte rendu de cette autopsie et nous communiquer très aimablement les coupes histologiques.

DISCUSSION

Le syndrome dominant est l'érythroblastopénie. L'hyperplasie granuleuse et Mégacaryocytaire ne semble apparaître que sur la 3e biopsie (les deux premières, faites à Bruxelles, sont normales). Elle s'accompagne de fibrose mais ce seul argument ne peut faire porter le diagnostic d'une splénomégalie myéloïde que ne confirment ni le splénogramme, ni l'autopsie ultérieure. sie ultérieure.

Le nombre de ces Mégacaryocytes diminue secondairement et apparaît une thrombopénie relative, insuffisante pour entraîner un syndrome hémorragique.

Les granileux sont abondants et jeunes en histologie, mais le chiffre des globules blancs n'a jamais été très élevé, il n'y a pas de cellules immatures dans le sang, et le pourcentage de cellules jeunes (y compris les promyelocytes) n'excède pas 4 % dans la moelle prélevée par ponction quelques jours avant le décès. Tous ces arguments ne devraient faire accepter qu'avec beaucoup de réserves l'hypothèse d'une hémopathie aiguë de la série granuleuse.

Une hémopathie chronique pourrait être plus facilement envisagé, malgré l'absence de chromosome Philadelphie et le P.A.L. non effondrées.

CAS N° 2 -

Madame Fernande L... née le 30 Août 1897.

ANTECEDENTS - Ulcères de jambes, migraines fréquentes ayant amené la prise renouvelée d'acide acétyl-salicylique. Hypertension modérée, non traîtée.

ANTECEDENTS FAMILIAUX - Sans particularités.

TOXIQUES EVENTUELS - Non retrouvés

HISTOIRE CLINIQUE - Au cours de l'année 1965, apparition de troubles visuels, de bourdonnements d'oreille, de dyspnée d'effort. Un souffle systolique est attribué à une insuffisance cardiaque qu'on traite par de la digitaline.

En Novembre 1965, elle doit être hospitalisée d'urgence à NEVERS dans le Service du Dr TOULOUSE . Elle est très pâle (le chiffre des G.R. est à 1.300.000 par mm3), un peu fébrile (38°) mais sans ictère, sans syndrome hémorragique, sans autre signe anormal à l'examen. Les G.B. sont à 6.200 mm3 (79 % de P.N.). Les plaquettes à 116.000 par mm3. La moelle est de richesse moyenne, comportant 17 % d'érythroblastes, une lignée granuleuse équilibrée et des Mégacaryocytes en nombre normal.

Le traitement comporte des transfusions, de l'acide folique et de la vitamine B 12, de petites doses de PREDNISONE.

Elle doit être hospitalisée de nouveau en Février 1966 (910.000 G. R. par mm3, 6.300 G. B., 78 % de P. N., 188.000 plaquettes). Il n'y a pas de signe d'hémolyse ou de saignement. Le test de Coombs est négatif.

Madame L... subit de nombreuses transfusions et le 29 Avril, elle est transférée à l'hôpital St LOUIS dans le Service du Pr Jean BERNARD.

EXAMEN CLINIQUE - La température est en permanence entre 37 et 38°. Le teint est pâle, l'asthénie modérée. La rate semble un peu augmentée de volume, palpée en fin d'inspiration sous le rebord costal. Dans aucun territoire on ne palpe de ganglions. Le foie est un peu hypertrophié. Sur les chevilles des cicatrices anciennes d'ulcères variqueux, une dermite ocre, pas d'oedèmes. La T.A. est à 17, le coeur est rapide, il existe un petit souffle systolique. L'examen neurologique est normal.

INVESTIGATIONS COMPLEMENTAIRES -

Hémogramme : 2.800.000 par mm3, Hb : 9 g/100 ml, V.G. 0,93; Réticulocytes 10 500 par mm3. Morphologie : anisocytose. Tendance aux rouleaux. G.B. 5 400 par mm3. (Polynucléaire neutrophile 70 %, basophiles 4 %, éosinophiles 2 %, Lymphocytes 20 % , Monocytes 4 %) Plaquettes 200 000 par mm3 .

Myélogramme sternal : densité riche - érythroblastes 3 % (polychromatophiles I, acidophiles 2) - Série granuleuse 77 % (myéloblastes 5, Promyélocytes 11, myélocytes 15, métamyélocytes 18, Polynycléaires neutrophiles 28). Lymphocytes 10 %, monocytes 1 %, plasmocytes 1 %, hémoblastes indifférenciés 8 %, Mégacaryocytes en nombre normal.

Biopsie de moelle : (Dr RIPAULT)

1. - Charpente osseuse normale
2. - Moelle pauvre, composant des plages hématopoïétiques séparées par des plages d'aplasie avec oedèmes et raptus hémorragiques interstitiels. Dans ces plages on retrouve les différentes lignées myéloïdes.
3. - Pas d'images de métastase.

Conclusion : hypoplasie médullaire non spécifique.

Etude isotopique :

Incorporation du fer 59 : 11 %. Fixation médiocre par l'os. Radioactivité fixée essentiellement par le foie. Pas d'hémolyse. Grande érythroblastopénie, non totale, sans trouble de maturation décelable.

La durée de vie des hématies marquées au chrome 51 étudiée parallèlement en iso-transfusion est de 23 jours. Il n'y a pas de séquestration hépato-splénique.

Fer sérique : 230 gammas/100 ml
Sidérophylline saturée à 100 %.

Test de Combs négatif.

Bilirubinémie : 4,5 mg/l (bilirubine directe)

Recherche d'une tumeur thymique : pas d'anomalies de la région du thymus tant sur les radiographies simples du thorax que sur les tomographies du médiastin. Le coeur paraît légèrement augmenté de volume.

Recherche d'un épithélioma : aucun signe clinique de tumeur. Radiologiquement, les clichés de l'estomac sont normaux. Les clichés du colon ne montrent qu'une sigmoïdite diverticulaire. Trois recherches de sang dans les selles sont négatives. L'examen gynécologique, l'U.I.V., les clichés du squelette sont normaux (ceux-ci montrent seulement une gonarthrose importante). Les clichés de l'hypocondre gauche permettent de confirmer l'existence d'une discrète splénomégalie.

Autres investigations : V.S. 20/45, protides 72 g (albumine 38,5, Globulines 33,5 dont alpha 1 : 4, alpha 2 : 7,5, béta 10,5, gamma 11,5 g/l.) L'immunoélectrophorèse montre une diminution modérée des IgG., des IGM et IGA sensiblement normales. Cholestérol total : 0,95 g/l, transaminases 21 unités. F. Thymol 2, UVBY Kunkel Zinc 1,18 UVBY. Urée sanguine 0,65 g/l, traces de protéinurie. Etude cytobactériologique des urines normale. Uricémie 52 mg/l., Glycémie 1,10 mg/l. phosphatases alcalines leucocytaires score = 2, Caryotype normal (5 mitoses médullaires).

EVOLUTION -

A la suite de ces investigations, Madame L... est mise à un traitement par les hormones mâles à base de Norethandrolone (120 mg par 24 heures). Elle a alors 11,5 grs d'hémoglobine. (A signaler au moment de la sortie, une électrophorèse montrant un taux de gamma globuline égal à 9,5 g/l.) Elle revient en urgence 1 mois après, l'hémoglobine à 4,5 g/100 ml.

L'examen clinique est négatif, la rate n'est pas palpable.

Durant ce séjour hospitalier, surviennent des rectorragies à la suite d'une période de diarrhée. On ne met pas en évidence d'autre anomalie rectale que des hémorroïdes.

Madame L... sort du Service le 28 Juillet 1966, elle est revue à la Consultation le 27 Janvier 1967.

Le traitement par les hormones mâles a été interrompu 15 jours après sa sortie, remplacé par de la Prednisone à faibles doses (15 mg par 24 heures), repris pourtant au début de 1967 (40 mg/semaine de Sterandryl).

A signaler ce même mois une hématurie, survenue sans prodrome, suivie le lendemain d'une douleur lombaire gauche passagère.

L'examen une fois de plus est totalement négatif en dehors d'un aspect cushingoïde du visage et du cou. Les G.R. sont à 3.400.000 par mm3, les réticulocytes à 350 par mm3. G.B. 12.400 par mm3 (Polynucléaires neutrophiles 89 %, lymphocytes 8 %, monocytes 3 %), Plaquettes 110 000 par mm3.

Myélogramme sternal : densité moyenne. Erythroblastes 5 % (1 polychromatophile, 4 acidophiles) granuleux 84% (6 myéloblastes, 13 promyélocytes, 11 myélocytes, 16 métamyélocytes, 33 Polynucléaires neutrophiles, 5 éléments éosinophiles) lymphosytes 2 %, plasmocytes 1 %, Mégacaryocytes peu nombreux. PAL 37.

L'urée sanguine est à 0,55 g/litre, les tests hépatiques sont normaux, mais l'électrophorèse des protides montre encore une hypogammaglobulinémie (protides 63 g/l, albumine 36, globulines 2,7, alpha 1 : 2 g, alpha 2 : 7,5 g, béta 9 g, gamma 8,5 g/l.)

Anticorps antinucléaires : en immunofluorescence, réaction faiblement positive avec un aspect cerclé et moucheté des noyaux observés, lorsque le sérum est testé non dilué.

Test au Latex $1/200 < + < 1/2000$

Une corticothérapie plus forte est alors conseillée (1 mg par kg et par 24 heures), probablement peu efficace puisque Madame L... est de nouveau hospitalisée à NEVERS en Février 1967 (elle a alors 2.050.000 G. R., 20.200 G. B. dont 94 % de Polynucléaires neutrophiles, 51.000 plaquettes /mm3) puis en mars (résultats identiques), puis en mai où l'hyperleucocytose a disparu (8 500 G. B. / mm3) mais où les plaquettes sont toujours basses (30.000 /mm3.)

La dernière hospitalisation dans le service a lieu en juillet 1967. L'examen clinique est négatif en dehors de l'altération de l'état général : pâleur, asthénie, anorexie.

Examens hématologiques : 2.220.000 G. R., macrocytose, R = 2 200/mm3, 6 000 G. B. (72 % Polynucléaires neutrophiles, 2 % P. E., 12 % L., 13 % M., 1 % polynucléaires, éosinophiles, lymphocytes, Monocytes, Plaquettes, plasmocytes) 80 000 Pl/mm3 .

Myélogramme sternal riche. Erythroblastes 5 % (2 pro Erythroblastes, 1 polychromatophile, 2 acidophiles), Granuleux 82 % (Myeloblastes 8, promyélocytes 2, myélocytes 4, métamyélocytes 8, polynucléaires 50, Eléments éosinophiles 10 %) lymphocytes 2 %, plasmocyte 1 %, présence de Mégacaryocytes.

Fer sérique : 240 γ /100 ml.

Bilirubinémie 9 mg/l dont 7 mg de bilirubine benzéno-extractible.

Protides totaux 58 g/l dont 15 g de γ globulines.

L'urée sanguine est à 0,85 g/l, mais l'hématurie ne s'est pas reproduite, comte d'Addis : 250 hématies-minutes. Il n'y a pas d'infection urinaire. Il n'y a que des traces de protéines dans les urines. Concentration uréique urinaire : 17,75 g/l.

L'apparition de la thrombopénie et d'une petite blastose médullaire font évidemment discuter le début d'une affection maligne. Cependant sur les 4 myélogrammes suivants, l'hémablastose ne dépassera pas 4 %. Quant aux recherches d'un épithélioma, elles ne sont guère probantes : un lavement baryté montre bien une "lacune" sur le bord G de l'ampoule rectale, mais la rectoscopie a été normale à 2 reprises. L'hématurie de janvier ne s'est pas reproduite et la 1ère UIV était normale. Il n'y a pas de cellules de métastases dans la moelle. De nouvelles tomographies permettent d'éliminer une tumeur thymique.

De sorte que devant l'altération de l'état général, un ultime essai de corticothérapie est tenté... (1,5 mg/kg pendant 10 jours). Il ne provoque qu'une augmentation de la glycémie et de l'azotémie, et après une phase de somnolence sans troubles neurologiques objectifs, la malade meurt le 11 août 1967. Il n'y a pas eu d'autopsie.

RESUME

Erythroblastopénie profonde chez une femme de 68 ans, se terminant par une phase de thrombopénie et d'hyperplasie de la lignée granuleuse.

Echec de la corticothérapie à petites doses et d'androgènes insuffisamment prolongés (2 mois 1/2).

Présence d'une hypo γ globulinémie transitoire et d'anticorps antinucléaires à taux faibles mais pas d'anomalies de la région thymique sur de nombreuses tomographies.

Evolution totale sur 21 mois.

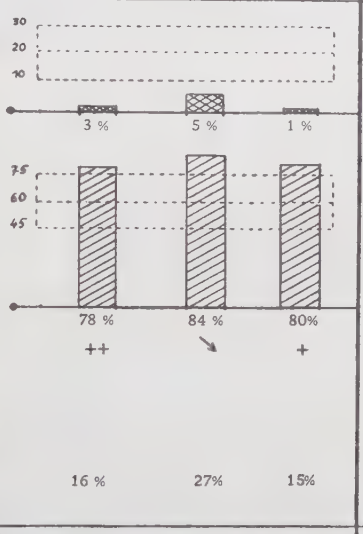
CAS N° 2	SEXE : F	AGE : 68	GROUPE SANGUIN : A pos.

ANTECEDENTS PERSONNELS NOTABLES : - Ulcères de Jambe - HTA
- Migraines → acide acétyl - salicylique

EVOLUTION HEMATOLOGIQUE

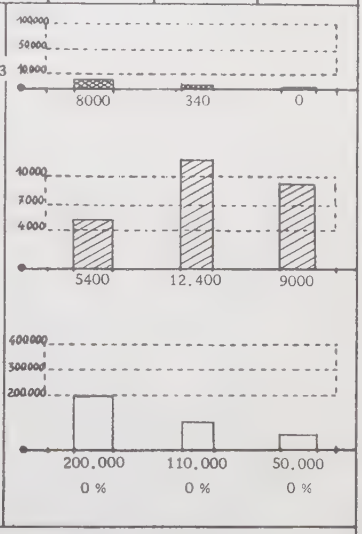
MOELLE

PERIODES	INITIALE	INTER-MEDIAIRE	TERMINALE
ERYTHROBLASTES N = 10 à 30 %	3 %	5 %	1 %
ELEMENTS GRANULEUX N = 45 - 75 %	78 %	84 %	80%
MEGACARYOCYTES	++	↘	+
CELLULES JEUNES N = 0 - 12 %	16 %	27%	15%



SANG

PERIODES	INITIALE	INTER-MEDIAIRE	TERMINALE
RETICULOCYTES N=10 - 100.000/mm3	8000	340	0
LEUCOCYTES (Poly et mononucléés N=4 - 10.000/mm3	5400	12.400	9000
PLAQUETTES N=2 à 400.000/mm3	200.000	110.000	50.000
CELLULES JEUNES N = 0 %	0 %	0 %	0 %



% INCORPORATION Fe 59 : 11 %

1/2 VIE HEMATIES Cr 51 : 23 jours

ETUDES ISOTOPIQUES

- Test de Coomb négatif
- hypo γ globulinémie (8, 5 g)
- caryotype normal (quelques hypoploïdies)
- Anticorps antinucléaires faiblement ⊕

FAITS BIOLOGIQUES MARQUANTS

HISTOLOGIE : hypoplasie médullaire non spécifique

TRAITEMENTS APPLIQUES : - Acide folique; vitamine B 12
- Prednisone à faibles doses
- androgènes (courte durée)

TRAITEMENTS EFFICACES : Transfusions

DIAGNOSTIC PROBABLE : L. granuleuse ?

DUREE : 21 mois

DISCUSSION

Il s'agit d'une observation d'autant plus difficile à interpréter qu'il n'y a pas d'autopsie. Elle seule aurait permis d'affirmer formellement l'absence de cancer ou de leucémie. Cependant, ceux-ci ont été suspectés et recherchés à maintes reprises et rien n'a permis de les retrouver, y compris les ultimes examens hématologiques.

Cette observation est tout à fait comparable à celle des cas 1 et 3, que nous regroupons ultérieurement sous le terme de "leucémie myéloïde" en vérité bien atypique. L'évolution en est la même : érythroblastopénie avec hyperplasie granuleuse, et Mégacaryocytes ici normaux. Rajeunissement partiel de cette lignée granuleuse avec apparition secondaire de thrombopénie. (Le résultat de la BM initiale, en désaccord constant avec la série des myélogrammes, est d'interprétation discutable). Caryotype normal.

CAS N° 3 -

Monsieur Georges F..., né le 12 octobre 1907.

ANTECEDENTS - Syphilis traitée par Bismuth et Pénicilline. Paludisme. Tuberculose ancienne ayant motivé sa réforme au service militaire. Ethylisme chronique, hépatomégalie ancienne. Douleurs "rhumatismales", variées et transitoires, sans que leur description évoque une pathologie bien définie.

En Mars 1965 un syndrome dysentérique fébrile ayant duré environ 1 semaine, pour lequel aucun diagnostic très précis n'a été porté. Enfin, un amaigrissement de 10 kgs dans les six mois précédant la découverte de l'hémopathie.

ANTECEDENTS FAMILIAUX : inconnus.

TOXIQUES EVENTUELS - également inconnus.

A noter que les divers troubles dont se plaint le malade ont amené la prescription de thérapeutiques variées dont aucune cependant n'a de toxicité hématologique reconnue jusqu'à ce jour.

HISTOIRE CLINIQUE -

Début en Juin 1965 à l'âge de 58 ans. Apparition d'une pâleur et d'une asthénie progressives qui conduisent à son admission à l'hôpital St ROCH de Nice en Septembre 1965. On y découvre une anémie à 1.600.000 G.R./mm3, correspondant à une érythroblastopénie. Les clichés digestifs sont normaux. Il n'y a pas de sang dans les selles. Un traitement à base de fer, de vitamines et de transfusions n'amène qu'une amélioration transitoire, et Monsieur F... est adressé en Novembre 1965 au Pr Jean BERNARD dans le service duquel il est hospitalisé.

EXAMEN CLINIQUE - L'état général est bon en dépit de la pâleur et de l'asthénie. La température est à 37. L'examen somatique est normal en dehors de la présence d'une hépatomégalie modérée, régulière, indolore, et d'une splénomégalie également modérée, la rate étant perçue 2 cm en dessous du rebord costal.

INVESTIGATIONS COMPLEMENTAIRES -

Hémogramme : G.R. 2.500.000/mm3. Hb 9 g/100 ml, V.G. 1 - Anisocytose sans autre anomalie morphologique des hématies. Réticulocytes : 250/mm3. G.B. 25.000/mm3 (Polynucléaires neutrophiles 70 % - Métamyélocytes neutrophiles 2 %, Myélocytes neutrophiles 2 %, Lymphocytes 6 %) Plaquettes, 80.000/mm3.

Myélogramme sternal : densité pauvre. Erythroblastes 1 %. Granuleux 94 % (myéloblaste 4 %, promyélocytes 5 %, myélocytes neutrophiles 11 %, métamyélocytes neutrophiles 17 %, polynucléaires neutrophiles 57 %). Hémoblastes indifférenties 2 %, Lymphocytes 3 %, Mégacaryocytes absents, cependant retrouvés en quantité rare sur un second myélogramme.

Biopsie de moelle (Dr. RIPAULT)

- charpente osseuse normale
- moelle extrêmement riche, disparition de la plupart des cellules adipeuses
- hyperplasie de la lignée granuleuse dont on trouve de nombreuses formes immatures
- hypoplasie des deux autres lignées
- aucune fibrose ni cellules de métastase

Conclusion : aspect de Leucémie Myéloïde Chronique

Etude isotopique : non faite

Fer sérique : 275 γ /1 - sidérophylline saturée à 100 %.

Test de Coombs négatif.

Bilirubinémie 8,5 mg/litre dont 5 mg de bilirubine benzeno-extractible.

Recherche d'une tumeur thymique : négative, sur les radiographies thoraciques prises de face et de profil.

Recherche d'un épithélioma : les clichés du tube digestif déjà effectués (estomac, colon) sont complétés par une urographie IV et des clichés du squelette qui sont normaux. Les phosphatases alcalines sont à 6,U.K. la calcémie à 94 mg/litre.

Autres examens : V.S. 25/50, taux de protides 67,5 g/l, électrophophorèse : albumine 42 g, globulines 25,5 g, alpha 1 : 2,5 - alpha 2 : 5, béta 6, gamma 12 g/l. Cholestérol 1,45 g/l, transaminases SGPT 16 unités, R.F., SGOP 47 unités R F, Thymol 16, U.F., Kunkel Zinc 17 U.V.B.Y. Elimination de la BSP 8 mg et 4,5 mg. Pas de PBH. Urée 0,35 g/l, absence de protéinurie, étude cytobactériologique des urines normale. Glycémie, 0,90 g/l, B.W. négatif, fibrinogène 1,90 g, l'F.O. normal. Hémostase, déficit en facteurs V, VII, II et X, cuti-réaction à la tuberculine négative, intra-réaction positive à 50 unités. Recherche de B.K. dans les crachats : négative.

La Ponction splénique ramène un frottis très riche, comprenant sur 100 éléments, 1 cellule réticulaire, 10 lymphocytes, 4 Plasmocytes, 2 Myéloblastes, 12 promyélocytes, 8 myélocytes, 16 métamyolocytes neutrophiles, 46 Polynucléaires neutrophiles, 1 Polynucléaire éosinophile.

Il n'y a pas de Mégaracyocytes ni d'érythroblastes, ce qui sera confirmé par une étude isotopique au fer "rapide" : après injection de 20 microcuries de fer 59 il n'y a aucune montée de l'activité osseuse et une faible augmentation seulement de l'activité splénique et hépatique.

Les phosphatases alcalines leucocytaires sont basses : score 29, puis 10 à un second prélèvement. Le caryotype ne montre pas d'anomalie.

Aucun diagnostic formel n'est porté et Monsieur F... est traité par de petites doses de Prednisone (25 mg/24 h) et des transfusions lorsqu'elles sont nécessaires c'est à dire 1 à trois fois par mois.

EVOLUTION - Il n'y a aucune période d'amélioration et en plus des signes d'anémie apparaissent des signes broncho-pulmonaires (toux, crachats muco-purulents sans B. K.). Les radiographies du thorax ne montrent aucun signe en foyer ni de tuberculose évolutive. A noter cependant durant l'évolution de ces signes infectieux, la montée du score des phosphatases alcalines leucocytaires qui en Février 66 va jusqu'à 110. Le chiffre des leucocytes, normal pendant 1 mois, est de nouveau élevé à partir de mars 66.

Une 2ème biopsie médullaire (Dr RIPAULT) montre des faits identiques aux précédents :

- hyperplasie portant surtout sur la lignée granuleuse
- aucune densification du réseau réticulinique à la coloration de Vilder

En Mai, survenue d'un abcès de la marge de l'anus nécessitant une hospitalisation.

Celle-ci permet de noter l'accentuation de l'hépato-splénomégalie, la présence d'un purpura sur la muqueuse du palais et les membres inférieurs, des râles sous-crépitants aux deux bases pulmonaires, sub-mates, sans traduction radiologique. Des douleurs de l'hypocondre gauche évoquent un infarctus splénique.

Hémogramme du 6 Mai : 2.200.000 G.R./mm3-hb 8g/100 ml, Rétyculocytes 2 000/mm3, G.B. 26.000/mm3 (Polynucléaires neutrophiles 70 %, promyélocytes 11 %, myélocytes neutrophiles 2 %, métamyélocytes neutrophiles 4 %, Lymphocytes 10 %, monocytes 3 %) plaquettes 100.000/mm3.

Moelle sternale : densité très pauvre, érythroblastes 2 % (polychromatophiles 1, acidophiles 1), granuleux 91 % (myéloblastes 0, promyélocytes 14, myélocytes 14, métamyélocytes neutrophiles 18, polynucléaires neutrophiles 44, polynucléaires éosinophiles 1) lymphocytes 6 %, absence de Mégacaryocytes.

L'EVOLUTION HEMATOLOGIQUE a donc été la suivante : taux d'érythroblastes restant très bas (ainsi que les réticulocytes). Rythme des transfusions inchangé malgré les divers traitements, hyperleucocytose progressivement croissante, plaquettes restant autour de 70.000./mm3 .

LE TRAITEMENT a comporté de la Prednisone à faibles doses (25 mg/24 heures) un essai de Gluconate de Cobalt (50 mg/24 heures) un essai de Glosso-stérandryl (125 mg/24 heures).

Du 13 mai au 15 juin, essai de 6 mercaptopurine à raison de 150 mg/24 heures. Ce dernier traitement semble avoir été efficace sur le volume du foie et de la rate, ainsi que sur le chiffre des leucocytes qui redevient normal entre le 13 juin et le 13 juillet.

Les transfusions sont cependant encore nécessaires.

La dernière consultation dans le Service a lieu le 22 juillet 1966.

On apprend ultérieurement que Monsieur F... est décédé le 16 août à l'Hôpital PASTEUR de NICE (Dr VINCENT) au décours d'un "syndrome hémorragique, avec infarctus pulmonaire bilatéral, hémoptysie, et infarctus splénique

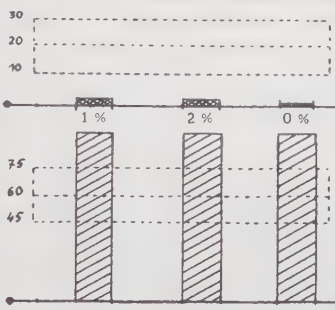
CAS N° 3	SEXE : M	AGE : 58	GROUPE SANGUIN : 0 nég.

ANTECEDENTS PERSONNELS NOTABLES :
- Syphilis traitée par Bismuth et pénicilline
- Tuberculose pulmonaire ancienne non traitée
- Ethylisme chronique
- Possibilité d'infection virale 3 mois avant le début clinique

EVOLUTION HEMATOLOGIQUE

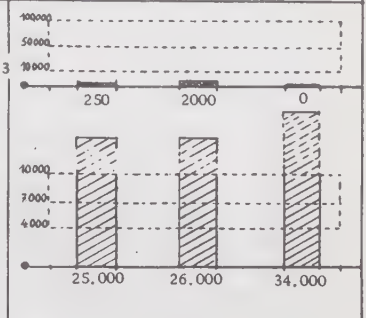
MOELLE

PERIODES	INITIALE	INTER-MEDIAIRE	TERMINALE
ERYTHROBLASTES N = 10 à 30 %	1 %	2 %	0 %
ELEMENTS GRANULEUX N = 45 - 75 %	94 %	91 %	93 %
MEGACARYOCYTES	↘	↘	0
CELLULES JEUNES N = 0 - 12 %	11 %	11 %	5 %



SANG

PERIODES	INITIALE	INTER-MEDIAIRE	TERMINALE
RETICULOCYTES N=10 - 100.000/mm3	250	2000	0
LEUCOCYTES (Poly et mononucléés N=4 - 10.000/mm3	25.000	26.000	34.000
PLAQUETTES N=2 à 400.000/mm3	70.000	80.000	10.000
CELLULES JEUNES N = 0 %	0 %	5 %	8 %



% INCORPORATION Fe 59 — apparemment nulle (fer rapide)
1/2 VIE HEMATIES Cr 51

ETUDES ISOTOPIQUES

Caryotype normal (rares hypoploïdies)
γ globulines normales
Test de Coombs négatif

FAITS BIOLOGIQUES MARQUANTS

HISTOLOGIE :
- charpente osseuse normale - Réseau réticulinique normal
- hyperplasie granuleuse - hypoplasie des deux autres liguées
- Moelle très riche - aspect de L.M.C.

TRAITEMENTS APPLIQUES :
- Prednisone 25 mg/24h
- Cobalt } délais court
- Androgènes }
- fer, vitamines
- 6 MP (150 mg/24 h.)

TRAITEMENTS EFFICACES :
- effet de la 6MP sur l'hyperplasie granuleuse.
- Transfusions

DIAGNOSTIC PROBABLE : L. Granuleuse ?

DUREE : 11 mois

probable".

Dernier hémogramme : G. R. 4. 700. 000 / mm3 (transfusions), G. B. 34. 400 (Polynucléaires neutrophiles 77, 5 ; métamyélocytes neutrophiles 5, 5 ; promyélocytes 7, myélocytes neutrophiles 5, lymphocytes 3, 5, cellules plasmocytaires atypiques 1, 5). Plaquettes inférieures à 10. 000 / mm3.

Il n'y a pas eu d'autopsie.

RESUME

Erythroblastopénie extrême chez un homme de 58 ans, sans tumeur du thymus ni épithélioma cliniquement décelable; s'accompagnant d'une modification progressivement croissante des 2 autres lignées :

Hyperleucocytose avec myélémie ayant momentanément régressé sous chimiothérapie.

Thrombopénie, cause ultérieure du décès. Durée : 11 mois.

DISCUSSION

En dépit de certaines divergences, nous pensons pouvoir assimiler ce cas aux syndromes de Kaznelson.

L'hépatomégalie est largement antérieure à l'installation de la maladie, et la splénomégalie probablement. La ponction ne ramène que des granuleux, sans érythroblastes ni mégacaryocytes

L'érythroblastopénie est quasi totale, et seule est notée une très faible élévation de l'activité splénique après injection de Fer 59.

Les modifications des autres lignées sont indiscutables, mais progressives, et très peu importantes initialement par rapport à celles de la série rouge :

- Thrombopénie, mais présence de Mégacaryocytes sur la biopsie médullaire (rares, il est vrai)
- Hyperplasie de la lignée granuleuse, dont les éléments sont retrouvés dans la moelle, le sang et la rate, à tous les âges, sans prédominance de formes immatures, sans monocytose.

  Il est possible que les leucocytes soient qualitativement modifiés : le taux des P. A. L. est bas, et ne s'élève que lors de la période où l'hyperleucocytose a disparu. Leur abondance n'empêche pas la fréquence des infections (γ globulines normales).

L'aspect en BM est celui d'une leucémie myéloïde chronique, mais il n'y a pas de chromosome Philadelphie : s'agit-il cependant d'une leucémie granuleuse atypique ?

Ce cas semble compléter la série de trois pour lesquels ce diagnostic n'a jamais pu être affirmé avec certitude.

CAS N° 4 -

Madame Anna K....., née le 16 janvier 1911.

ANTECEDENTS - Hystérectomie totale pour fibrome en 1948. Appendicectomie la même année. Arthralgies fugaces apparues un an avant le début de l'hémopathie. Eczéma digital et péri-auriculaire persistant, ou récidivant alors qu'aucun produit déclenchant ne paraît devoir être incriminé (teintures et vernis à ongles antérieurement employés ont été supprimés)

Il n'y a pas non plus de notion de TOXIQUE, de médicament ou d'une profession favorisant un déficit sanguin.

ANTECEDENTS FAMILIAUX - Rien à retenir. Cependant la mère serait décédée d'un cancer.

HISTOIRE CLINIQUE - En Mars 1964, à l'âge de 53 ans, les récidives de l'eczéma, la notion d'un amaigrissement de 4 Kgs, amènent à faire faire quelques examens complémentaires parmi lesquels un hémogramme. C'est la première fois qu'on découvre une anémie (3.530.000 G.R. par mm3-le nombre des G.B. et la formule sont normaux. Il y a trois pour cent d'éosinophiles). Aucune investigation supplémentaire n'est cependant faite, et ce n'est que 7 mois après, l'anémie s'étant aggravée, que Madame K... est adressée au Professeur J. BERNARD puis hospitalisée en Octobre 1964.

EXAMEN CLINIQUE -

L'état général est relativement bon en dehors d'une asthénie et d'une anorexie, de l'amaigrissement déjà connu qui ne s'est pas accentué. La température est normale, on note la pâleur, un sub-ictère conjonctival, une gingivite, l'absence de signes hémorragiques. Le foie est gros, dépassant de 6 cm le rebord costal. La rate est plus modérément hypertrophiée, perçue seulement par son pôle inférieur. Les aires ganglionnaires sont normales. Le reste de l'examen somatique est normal en dehors d'un souffle systolique d'allure anorganique.

INVESTIGATIONS COMPLEMENTAIRES -

Hémogramme : 2.300.000 G.R. par mm3, hb 8,25 g/100 ml V.G.1. Anisocytose et polychromatophilie. Réticulocytes : 13.000 par mm3. GB 4.200 par mm3 (Polynucléaires neutrophiles 90, Lymphocytes 8, Monocytes 2 %) Plaquettes 400.000 / mm3.

Myélogramme sternal : densité riche. Erythroblastes (15 %) (érythroblastes basophiles 1, polychromatophiles 2, acidophiles 12) granuleux 73 % (Myéloblastes 2, promyélocytes 2%, myélocytes neutrophiles 15, métamyélocytes neutrophiles 18, Polynucléaires neutrophiles 18, éléments éosinophiles 18), lymphocytes 9 %, Mégacaryocytes très nombreux, hémoblastes indifférentiés 3%.

Biopsie médullaire (Dr RIPAULT)

1) Charpente osseuse normale, absence de fibrose
2) Densité myéloïde sensiblement normale
3) Les différentes lignées sont en proportions normales.
Conclusion : aspect sub-normal, discrètement hypoplasique.

Etude isotopique : Incorporation 41 %. Erythroblastopénie modérée dont témoignent la diminution des compartiments intermédiaires et celle de l'incorporation .

Il s'y ajoute un trouble de maturation modeste mais dont témoigne une

hémolyse précoce (cassure brutale de la courbe d'incorporation, montée secondaire au niveau de la rate)."

Fer sérique : 60 gammas,/100 ml saturation de la sidérophylline 20 %.

Test de Coombs négatif.

Bilirubinémie 5 mg / litre.

Les radiographies du thorax de face et de profil ne montrent pas de tumeur thymique (pas de tomographies).

Recherche d'un épithélioma : Pas de tumeur décelable ni cliniquement ni sur les radiographies (estomac, U.I.V., clichés osseux). Les phosphatases alcalines sont à 14 unités King. Il n'y a pas de sang dans les selles. La rate est de taille radiologique normale.

La lymphographie est normale.

Autres examens : V.S. 70/112 - protides 61,5 g/litre, électrophorèse : albumine 39 g, globulines 22,5 g, alpha 1 : 2, alpha 2 : 5, Béta 5,5, gamma 10 g bilan hépatique : cholestérol total 2,20 g/litres, transaminases 7, Thymol 2, U.V.B.Y. Kunkel zinc 2, U.F. urée sanguine 0,30 g/litre, clearance de l'urée: 50 ml par minute, compte d'Addis 1.350 hématies minute, 0 leucocyte minute, B.W. négatif, hémostase normale.

Absence de cellules de Hargraves.

EVOLUTION CLINIQUE - La double anomalie de l'érythropoièse (quantitative et qualitative) à l'épreuve isotopique, la sidérophylline basse, ont fait rechercher une infection chronique. Malgré une étude soigneuse, cette dernière n'a pas été retrouvée. Le seul élément reconnu est l'eczéma dont l'importance relativement minime ne semble pas en rapport avec les résultats. Une suspicion de tuberculose rénale sera levée par les U.I.V. et la négativité de nombreuses recherches bactériologiques. Il n'y a finalement pas de diagnostic ferme.

L'anémie va persister, ainsi que la réticulocytopénie, nécessitant environ 3 transfusions par mois. Un traitement par la Pyridoxine (250 mg x 3 par 24 heures) et la Foldine (5 mg x 2 par 24 heures) ne donnera aucun résultat. A partir de juillet 1965, un traitement par les hormones mâles (50 mg de Glosso-stérandryl par 24 heures) est mis en route. Après trois mois de traitement, l'hémoglobine est à 9 g/100 ml (alors qu'une transfusion a été faite 5 jours avant) le taux des érythroblastes médullaires est à 4 %. Le fer sérique est alors à 290 gammas/100 ml, la sidérophylline saturée à 100 % et un traitement par la Desferrioxamine sera tenté, mais devra être interrompu la première semaine (réactions fébriles à l'injection).

En Décembre 1965, la dose de Glosso-stérandryl est montée à 75 mg par 24 H. puis 100 mg. En Janvier 1966 : au bout de six mois d'un traitement régulièrement suivi, ayant entraîné un syndrome de masculinisation, on est obligé de conclure à un échec thérapeutique. Le taux des réticulocytes est toujours aussi bas. Le rythme des transfusions identique.

Au début de l'année 1966, on reprend les investigations. On s'assure de l'absence de tumeur thymique par des tomographies du médiastin. On refait une biopsie médullaire (Dr RIPAULT) :

1) Charpente osseuse normale
2) Densité cellulaire normale
3) Lignées granuleuse et mégacaryocytaire normales, mais très rares éléments rouges

Conclusion : nette hypoplasie de la série rouge.

On refait une étude isotopique par le fer 59. L'incorporation est cette fois de 8 % ! "Grande érythroblastopénie presque complète, sans trouble de ma-

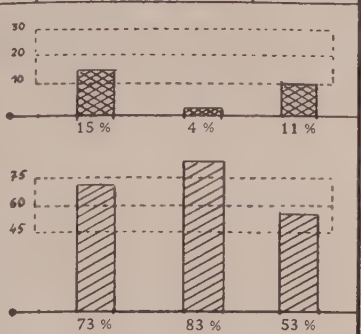
CAS N° 4	SEXE : F	AGE : 53	GROUPE SANGUIN : 0 pos.

ANTECEDENTS PERSONNELS NOTABLES :
- hystérectomie - appendicectomie
- Eczéma
- Arthralgies

EVOLUTION HEMATOLOGIQUE

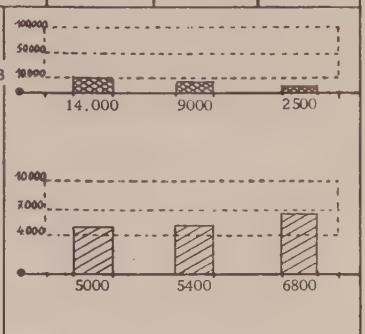
MOELLE

PERIODES	INITIALE	INTER-MEDIAIRE	TERMINALE
ERYTHROBLASTES N = 10 à 30 %	15 %	4 %	11 %
ELEMENTS GRANULEUX N = 45 - 75 %	73 %	83 %	53 %
MEGACARYOCYTES	+++	++	↘
CELLULES JEUNES N = 0 - 12 %	19 %	21 %	31 %



SANG

PERIODES	INITIALE	INTER-MEDIAIRE	TERMINALE
RETICULOCYTES N=10 - 100.000/mm3	14.000	9000	2500
LEUCOCYTES (Poly et mononucléés N=4 - 10.000/mm3	5000	5400	6800
PLAQUETTES N=2 à 400.000/mm3	400.000	220.000	90.000
CELLULES JEUNES N = 0 %	0 %	0 %	10 %



ETUDES ISOTOPIQUES

% INCORPORATION Fe 59	41 %	8%
1/2 VIE HEMATIES Cr 51	30 jours	24 jours

FAITS BIOLOGIQUES MARQUANTS

- Test deCoombs négatif
- Y globulines normales (sauf période hépatite)

HISTOLOGIE :
1 - Aspect subnormal
2 - Nette hypoplasie de la série rouge
3 - Réapparition des érythroblastes (petite blastose)

TRAITEMENTS APPLIQUES :	TRAITEMENTS EFFICACES :
Vitamine B - acide folique androgènes (6 mois-fortes doses) corticothérapie (2 mg/kg/24h prednisone)	Transfusions

DIAGNOSTIC PROBABLE :	DUREE :
Leucémie Granuleuse Subaigue ?	30 mois

turation et sans hémolyse. Ce résultat montre une nette aggravation par rapport aux précédents tests". Un traitement par une corticothérapie à fortes doses est alors tenté du 23 Mars au 13 Avril : 2 mg par kg et par 24 heures. Il entraîne une amélioration subjective, une leucocyto-polynucléose, mais pas d'augmentation du taux des réticulocytes. En Mai 1966 on essaie un traitement par la vitamine B 12 à fortes doses, (5.000 gammas par 24 heures pendant 30 jours) qui est un échec total. En Septembre, on tente la Pyridoxine à fortes doses, (250mg I.V. par 24 heures pendant 15 jours). C'est encore un échec.

A partir de cette date (Septembre 1966) apparaissent deux signes hématologiques nouveaux : une thrombopénie (130.000 puis 90.000 plaquettes par mm3), une blastose sanguine, qui n'avait été notée qu'une seule fois (1 % en Décembre 1964) qui est à 5 % en Septembre 1966 et 10 % en Octobre. Le 1er Octobre 1966 une nouvelle hospitalisation a lieu dans le Service du Pr Jean BERNARD, en raison de l'apparition d'un ictère et de la suspicion d'une leucémie aiguë.

L'ictère est apparu depuis le 29 semptembre sans prodromes. Il est devenu rapidement intense et s'accompagne d'anorexie totale et d'une asthénie importante.

A l'examen la température est à 37. Il existe des douleurs abdominales diffuses, le foie est régulier, mesurant 13 cm. Les urines sont rares, foncées, contenant de nombreux sels et pigments biliaires. Il n'existe pas de syndrome hémorragique.

Examens complémentaires :

Bilirubinémie 120 mg (dont 18 mg de bilirubine benzeno extractible), cholestérol total, 1,55 g/l, transaminases S.G.P.T. 1.440 unités, F. Thymol 26, U.V.B.Y. Kunkel Zinc 35, U.V.B.Y. fibrinogène 1,50 g/l, taux de Quick 6 % avec un déficit net en pro accélérine (6 %) proconvertine (inférieure à 5 %) prothrombine (13 %). Taux de protides : 61 g/l, électrophorèse : (albumine 24,5 globulines 36,5, alpha 1 : 3,5, alpha 2 : 4, béta : 5, gamma 24). Urée sanguine 0,80 g/l.

L'asthénie fait place à une somnolence progressive et le 5 Octobre la malade est dans le coma, sans signes de localisation neurologique. Le 6 Octobre elle fait une hématémèse et le décès survient quelques heures après malgré les transfusions, l'hémisuccinate d'hydrocortisone, l'auréomycine et la Rocmaline.

La biopsie de moelle faite immédiatement après la mort, ne montrera pas de signe de leucose, mais une augmentation par plages des érythroblastes.

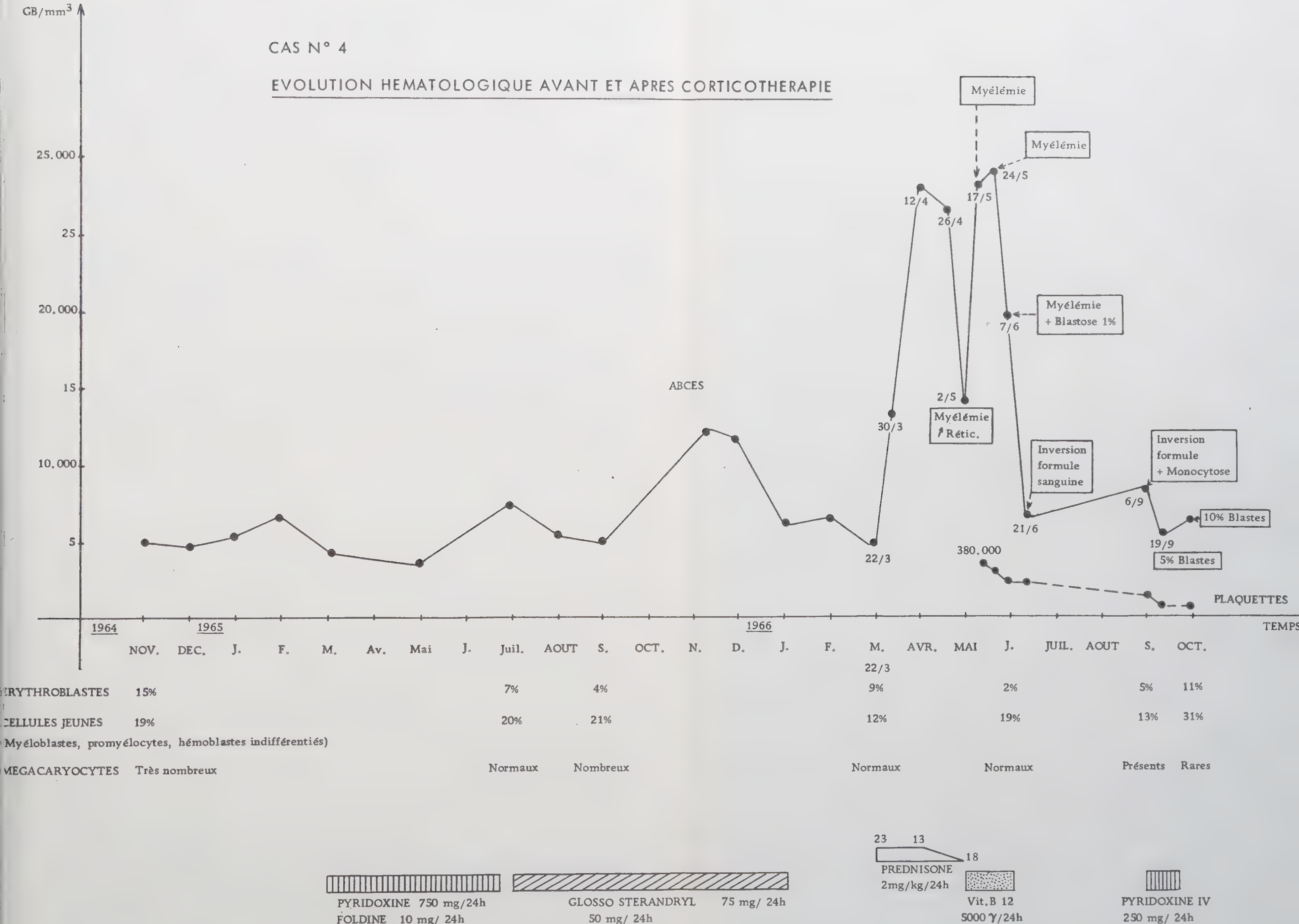
L'AUTOPSIE n'a pas été autorisée.

RESUME

Erythroblastopénie chez une femme de 53 ans, ayant évolué sur une période de 2 ans 1/2 :

- une 1ère phase, de 1 an environ, correspond à un double trouble, qualitatif et quantitatif, non total (incorporation 41 %)

- la 2ème phase correspond à une profonde insuffisance de la lignée rouge, résistant aux diverses thérapeutiques : androgènes correctement prescrits pendant 6 mois - corticothérapie à fortes doses - vit B/12 à fortes doses, acide folique, pyridoxine. Une transition possible vers une leucémie panci leucoblastique s'ébauche au cours du dernier mois mais un décès par ictère grave probablement secondaire aux transfusions interrompt l'évolution.



GB/mm³
CAS N° 4
EVOLUTION HEMATOLOGIQUE AVANT ET APRES CORTICOTHERAPIE
25.000
25
20.000
15
10.000
5
ABCES
Myélémie
Myélémie
24/5
17/5
12/4
26/4
Myélémie
+ Blastose 1%
7/6
2/5
Myélémie
↗ Rétic.
30/3
Inversion
formule
sanguine
Inversion
formule
+ Monocytose
6/9
10% Blastes
21/6
19/9
5% Blastes
22/3
380.000
PLAQUETTES
TEMPS
1964
1965
1966
NOV. DEC. J. F. M. Av. Mai J. Juil. AOUT S. OCT. N. D. J. F. M. AVR. MAI J. JUIL. AOUT S. OCT.
22/3
ERYTHROBLASTES 15% 7% 4% 9% 2% 5% 11%
CELLULES JEUNES 19% 20% 21% 12% 19% 13% 31%
(Myéloblastes, promyélocytes, hémoblastes indifférentiés)
MEGACARYOCYTES Très nombreux Normaux Nombreux Normaux Normaux Présents Rares
23 13
18
PREDNISONE
2mg/kg/24h
PYRIDOXINE 750 mg/24h
FOLDINE 10 mg/ 24h
GLOSSO STERANDRYL 75 mg/ 24h
50 mg/ 24h
Vit.B 12
5000 γ/24h
PYRIDOXINE IV
250 mg/ 24h

DISCUSSION

Le seul produit toxique que l'on pourrait éventuellement incriminer serait cette "teinture" pour les cheveux qui aurait entraîné un eczéma péri auriculaire récidivant. Une tendance aux réactions de ce genre apparaît : un vernis à ongles aurait provoqué lui aussi un eczéma digital. Toutefois, l'arrêt de ces produits n'a pas entraîné la disparition de l'eczéma, et il semble bien que les signes hématologiques aient commencé après l'arrêt des produits supposés toxiques. (Enfin, l'éruption qui a été vue par des dermatologues est bien assimilable à un eczéma et ne ressemble pas, malgré son siège, à une éruption lupique - il n'y avait pas de cellules de Hargraves).

L'évolution en 2 phases est confirmée par les isotopes, la morphologie, l'aggravation du syndrome anémique. Mais il semble bien que ce soit la progression d'un même syndrome, sans qu'on retrouve d'évènement particulier avant l'aggravation.

La nette augmentation des blastes médullaires à la période terminale, leur passage dans le sang, ainsi que des érythroblastes brusquement réapparus, (comme dans le cas n° 8) laisse supposer que l'évolution aurait probablement eu lieu vers une leucémie aiguë. Cependant l'absence d'autopsie, le caractère discordant de la BM post-mortem (où l'on retrouve bien les érythroblastes, mais semble-t-il, peu de cellules jeunes) ne nous permettent pas d'affirmer ce diagnostic.

La corticothérapie semble bien dans le cas présent (d'après la courbe évolutive) avoir déclenché une hyperplasie granuleuse à la suite de laquelle apparaissent les signes évocateurs d'une leucémie subaiguë.

CAS N° 5 -

Monsieur Rémi M.... - né en 1893.

ANTECEDENTS - Fracture du calcanéum. "Rhumatisme cervical". Flutter survenant un an avant la découverte de l'hémopathie à la suite duquel sera prescrit un traitement anticoagulant en permanence sous la forme de Tromexane.

ANTECEDENTS FAMILIAUX - Pas d'antécédents particuliers.

TOXIQUES EVENTUELS - Employé entre 1936 et 1952 à l'entretien de l'Usine à Gaz d'Alger. La réparation et l'entretien de pompes à Benzol l'a ame- exposé à un risque professionnel certain.

HISTOIRE CLINIQUE - En 1963, à l'âge de 70 ans, apparition de troubles digestifs : Alternance de diarrhée et de constipation, moelena. Des clichés du tube digestif sont alors normaux.

Une asthénie, une dyspnée, des vertiges amènent à découvrir un e anémie profonde correspondant à un taux d'érythroblastes médullaires de 8 %. Un traitement par des transfusions et de petites doses de preduisone apporte une ébauche d'amélioration. On y ajoute secondairement du fer et de la vitamine B 12.

En Avril 1964, Monsieur M.... est hospitalisé à Saint Louis dans le Service du Professeur Jean BERNARD.

EXAMEN - La température est à 37, l'état général relativement bon. Il existe une pâleur modérée, un petit oedème pré-tibial. Le foie, la rate et les ganglions ne sont pas palpables. L'examen cardio-vasculaire est normal en dehors d'une HTA à 25/15, la prostate est modérément hypertrophiée, non dure, l'examen neurologique est normal.

INVESTIGATIONS COMPLEMENTAIRES -

Hémogramme : G.R. 1.620.000 par mm3 - Hb 6,25 g/100 ml V.G. 1,1. Réticulocytes : 5.000 par mm3. Forte anisocytose. G.B. 7.000 par mm3 (Polynucléaires neutrophiles 41, éosinophiles 3, myélocytes neutrophiles 3, métamyélocytes neutrophiles 1, plasmocytes 1, lymphocytes 19, monocytes 32) Plaquettes : 230.000 par mm3.

Myélogramme sternal : Densité : richesse normale. Erythroblastes 2 % (polychromatophiles 1, acidophiles 1), granuleux 76 %(myéloblastes 5, promyélocytes 14, myélocytes neutrophiles 8, métamyélocytes neutrophiles 17, Polynucléaires neutrophiles 30, polynucléaires éosinophiles 2), lymphocytes 13 %, monocytes 3 %, plasmocytes 4 %, hémoblastes indifférenciés 2 %, Mégacaryocytes : présence normale.

Biopsie médullaire : (Dr RIPAULT)

1. - charpente osseuse normale. Absence de fibrose
2. - densité diminuée par rapport à la normale
3. - on retrouve les lignées myéloïdes, mais les éléments rouges matures sont très rares
4. - absence de métastases ou de cellules malignes

Conclusion : hypoplasie modérée, portant principalement sur la lignée rouge.

Pas d'étude isotopique à cette époque.

Fer sérique : 220 γ 100/ml Sidérophylline saturée à 100 % .

Test de Coombs faiblement positif.

Bilirubinémie : 5 mg/litre, de type benzeno extractible.

Recherche d'une tumeur thymique par les radiographies simples et des tomographies du thorax : négative.

Recherche d'un épithélioma :

Les investigations cliniques et radiologiques (clichés de tout le tube

digestif, U. I. V., squelette, rectoscopie, recherche de sang dans les selles, dosage des phosphatases acides et alcalines) sont négatives. Les phosphatases alcalines leucocytaires sont à 196.

Le traitement comporte des corticoïdes à doses modérées et des transfusions.

EVOLUTION - Pendant les mois qui suivent, l'anémie et la réticulocytopénie persistent. Le chiffre des leucocytes oscille entre 10 et 15.000 par mm3 avec un taux de polynucléaires relativement bas, alors que demeurent constamment une myélémie et une monocytose. Cette monocytose ne s'accompagne pas d'anomalies cyto-chimiques, on retrouve seulement quelques grains très fins, peu nombreux, positifs à la réaction des peroxydases. La plupart sont entièrement négatifs.

Le chiffre des plaquettes, variable, n'est jamais très élevé. Il reste cependant entre 100.000 et 250.000 par mm3.

Une deuxième hospitalisation a lieu en Juin 1965, plus d'un an après la première.

L'examen clinique est identique mis à part l'augmentation de volume du foie.

Investigations complémentaires :

Hémogramme : G. R. 2.530.000 par mm3, Hb 10,75 g/100ml, Vg 1,02 Réticulocytes 250 par mm3, G. B. 12.600 par mm3 (Polynucléaires neutrophiles 41 %, Polynucléaires éosinophiles 1 %, lymphocytes 19 %, Monocytes 23 %, Myélocytes neutrophiles 9% métamyélocytes neutrophiles 7 %). Plaquettes 150.000 par mm3.

Myélogramme sternal : Moelle riche. Erythroblastes 0 % - Granuleux 81 % (myéloblastes 9, Promyélocytes 11, myélocytes neutrophiles 10, métamyélocytes neutrophiles 18, Polynucléaires neutrophiles 30, éléments éosinophiles 3) lymphocytes 8%, monocytes 4%, histiocytes 2%, hémoblastes indifférenciés 5%, Mégacaryocytes : présence normale.

Les phosphatases alcalines leucocytaires sont ici à 211.

Biopsie de moelle : (Dr RIPAULT) - Aspect identique à la précédente.

Etude isotopique : Incorporation du fer inférieure à 2 %. La décroissance plasmatique se fait selon une triple courbe exponentielle dont la première a une forme très lente. La fixation osseuse est nulle. Il n'y a pas d'hémolyse (érythroblastopénie profonde identique à celle des tumeurs thymiques).

Il n'y a pas d'anticorps antinucléaires en immunofluorescence, pas d'anticorps antithyroïdiens ni antiestomac. Pas de cellules de Hargraves.

La lymphographie est normale en dehors d'un seul ganglion situé sur la chaîne lombaire qu'on signale comme méritant une surveillance, mais non franchement pathologique.

Le même traitement est institué à la sortie. Les signes hématologiques subissent l'évolution suivante : une érythroblastopénie profonde (0 %) confirmée par l'absence de réticulocytose et la nécessité de fréquentes transfusions, s'accompagne d'une relative augmentation de la lignée granuleuse. Le chiffre des GB atteint 30.000/mm3 ; des cellules blastiques en petit nombre apparaissent dans la moelle et aussi dans le sang. Parallèlement le taux des gamma globulines augmente.

En Décembre 1966, lors d'une nouvelle consultation à l'hôpital St Louis, on peut constater l'existence d'une importante hépato spléno mégalie, d'une altération de l'état général et d'un amaigrissement. Quelques petites adénopathies

axillaires sont ponctionnées, mais le frottis ne comporte que des cellules normales en proportions habituelles.

Examens à cette époque :

Hémogramme : 2.230.000 G.R. Hb 7 g/100ml, réticulocytes 0,1 %, G.B. 67.200 (Polynucléaires neutrophiles 33% granuleux jeunes 57 % dont myéloblastes 2, promyélocytes 12, myélocytes neutrophiles 20, métamyélocytes neutrophiles 23). Hémoblastes indifférenciés 6 %. Plaquettes 100.000 par mm3.

Myélogramme sternal : érythroblastes 1 %, granuleux 84 % (myéloblastes 10 - promyélocytes 20 - myélocytes neutrophiles 11 - métamyélocytes neutrophiles 6 - Polynucléaires neutrophiles 21, éléments éosinophiles 6). Hémoblastes indifférenciés 8 % - Lymphocytes 4 % - Monocytes 3 % - Mégacaryocytes : peu nombreux.

Autres investigations à cette époque : absence d'agglutinines irrégulières. Protidémie 78 g/l . Electrophorèse : albumine 30 g/l , globuline 48 g/l . (alpha 1 : 2 g/l , alpha 2 : 2 g/l , 5 bloc béta-gamma : 43,5 g/l Tests de floculation : positifs. Immunoélectrophorèse : absence de paraprotéine.

Le traitement comprend de faibles doses de 6 mercaptopurine. Mais son effet est pratiquement nul et le décès a lieu au début de l'année 1967.

Il n'y a pas eu d'AUTOPSIE.

RESUME

Erythroblastopénie profonde et permanente apparaissant chez 1 homme de 70 ans, 11 ans après la fin d'une exposition prolongée au benzol (16 ans).

Evolution sur 38 mois avec augmentation progressive de la leucocytose, passage de formes jeunes dans le sang et monocytose.

Absence de chromosome Philadelphie.

Diagnostic : leucémie granuleuse subaiguë.

DISCUSSION

La notion la plus intéressante concerne l'exposition au benzol. Il ne semble pas y avoir de signes hématologiques antérieurs à 1963.

Le trouble dominant est celui de la lignée rouge, mais la biopsie médullaire met en évidence dès le début une discrète hypoplasie globale.

Il n'y a pas d'hyperplasie mégacaryocytaire.

L'hyperplasie granuleuse est progressivement croissante, s'accompagnant d'une myélémie, d'une monocytose sanguine et médullaire augmentée, d'un score élevé des P.A.L., d'un petit "blocage" médullaire au stade promyélocytaire.

La période terminale ne semble que l'aboutissant extrême de ces signes, sans apparition de faits nouveaux, en dehors de l'hyper γ globulinémie peut-être en liaison avec l'hépatosplénomégalie (hémochromatose).

A noter chez ce malade l'apparition d'anticorps anti érythrocytaires, anti leucocytaires et surtout anti plaquettaires, peut-être en partie responsables de la diminution des plaquettes à la période terminale.

L'hyperleucocytose franchement importante, le passage de 20 % de formes jeunes dans le sang, font interpréter le cas comme une leucémie subaiguë analogue à bon nombre de leucémies benzéniques.

CAS N° 5	SEXE : M	AGE : 70	GROUPE SANGUIN : A pos.

ANTECEDENTS PERSONNELS NOTABLES : - flutter ayant amené à la prise régulière d'anticoagulants + / hydroquinidine
- Exposition au BENZOL

EVOLUTION HEMATOLOGIQUE

MOELLE

PERIODES	INITIALE	INTER-MEDIAIRE	TERMINALE
ERYTHROBLASTES N = 10 à 30 %	2 %	0 %	1 %
ELEMENTS GRANULEUX N = 45 - 75 %	76 %	81 %	84 %
MEGACARYOCYTES	+	+	↘
CELLULES JEUNES N = 0 - 12 %	21 %	25 %	38 %

SANG

PERIODES	INITIALE	INTER-MEDIAIRE	TERMINALE
RETICULOCYTES N=10 - 100.000/mm3	5000	250	2000
LEUCOCYTES (Poly et mononucléés N=4 - 10.000/mm3	7000	12.600	67.200
PLAQUETTES N=2 à 400.000/mm3	230.000	150.000	100.000
CELLULES JEUNES N = 0 %	0 %	4 %	20 %

% INCORPORATION Fe 59 <2 %

1/2 VIE HEMATIES Cr 51 33 jours

ETUDES ISOTOPIQUES

- Test de Coombs passage $^{t}\oplus$ - AC anti L + Pl.
- hyper γ globulinémie progressive sans paraprotéinémie
- caryotype : nombreuses aneuploïdies

FAITS BIOLOGIQUES MARQUANTS

HISTOLOGIE :
- hypoplasie modérée, portant surtout sur la liguée rouge
- aspect identique 1 an après

TRAITEMENTS APPLIQUES :
- fer, vitamine B 12
- prednisone à faibles doses
- 6 MP à faibles doses

TRAITEMENTS EFFICACES : Transfusions

DIAGNOSTIC PROBABLE : Leucémie Granuleuse Subaigue

DUREE : 38 MOIS

CAS N° 6 -

Monsieur Georges Tr..., né le 30 septembre 1900

ANTECEDENTS - Infarctus du myocarde à 57 ans, phlébite de la jambe gauche 1 an après. Depuis lors, prise régulière de Tromexane.

ANTECEDENTS FAMILIAUX - Rien de particulier.

TOXIQUES EVENTUELS - Inconnus

HISTOIRE CLINIQUE - A la fin de l'année 1965, surviennent un amaigrissement progressif et une asthénie. Une "grippe traînante" depuis décembre amène à faire en février 1966 le 1er hémogramme : 2.970.000 GR/mm3, 11.200 G.B. dont 52 % polynucléaires neutrophiles, 26 % lymphocytes, 20 % monocytes, 1% myélocyte neutrophile, 1 % métamyélocyte neutrophile.

L'examen clinique est normal en dehors d'un foie modérément hypertrophié (2 cm au-dessous du rebord costal).

La moelle comporte alors 17 % d'érythroblastes, 68 % de granuleux, 13 % d'éléments non myéloïdes, 2 % de cellules jeunes.

La V.S. est à 71/110. Les clichés du tube digestif montrent un bulbe déformé, un grêle normal, une diverticulose colique. La rectoscopie est normale. Il n'y a ni sang ni parasite dans les selles. L'exploration de la digestion paraît normale. La prostate n'est pas hypertrophiée. Le squelette est normal.

Le traitement comporte alors uniquement des transfusions. En Mai 1966, l'anémie persistant, Monsieur Tr... est hospitalisé dans le service du Pr Jean BERNARD.

EXAMEN CLINIQUE - L'état général est bon, la température à 37. Le foie est identique, rate et ganglions ne sont pas palpables. La T.A. est à 13/8, le coeur est cliniquement normal. Il existe un petit oedème malléolaire bilatéral, des râles sous crépitants aux deux bases. L'examen neurologique est normal.

INVESTIGATIONS COMPLEMENTAIRES :

Hémogramme : 2.940.000 G.R. par mm3, Hb 10 g/100ml, V.G. 1. Réticulocytes 60.000 par mm3. Morphologie : anisocytose, Poïkilocytose, polychromatophilie. G.B. 11.600 par mm3 (Polynucléaires neutrophiles 64 %, lymphocytes 21 %, monocytes 22 %, myéloblastes 1 %, myélocytes neutrophiles 1 %, métamyélocytes neutrophiles 1 %) Plaquettes 150.000 par mm3.

Myélogramme sternal riche comportant 9 % d'érythroblastes(basophiles 1, polychromatophiles 1, acidophiles 7). 84 % de granuleux (myéloblastes 6, promyélocytes 6, myélocytes neutrophiles 13, métamyélocytes neutrophiles 6, Polynucléaires neutrophiles 49, éléments éosinophiles 4) lymphocytes 1 %, monocytes 2 %, Mégacaryocytes normaux.

Biopsie médullaire : (Dr RIPAULT)
- charpente osseuse normale (discrète réaction ostéoblastique par endroits)
- densité extrêmement riche
- hyperplasie granuleuse à différents stades, surtout matures
- hyperplasie Mégacaryocytaire, très rares érythroblastes

Conclusion : aspect de leucémie myéloïde chronique

Etude isotopique : non faite.

Par ailleurs, le coeur est radiologiquement augmenté de volume, l'E.C.G. montre une ischémie sous endocardique. La bilirubine est à 3,5 mg/l. Le test de Coombs est négatif. Il existe un anticorps antiplaquettes.

Recherche d'une tumeur thymique : Il n'y a pas eu de tomographies, mais la radiographie du thorax (de face) ne semble pas montrer d'anomalie dans la région du thymus.

Recherche d'un épithélioma : Les investigations précédemment entreprises ne sont pas refaites sauf les clichés d'estomac qui permettent d'éliminer une lésion du bulbe.

Autres examens : Le taux des protides est à 64 g/l (dont 42 g/l d'albumine et 22 g/l de globulines) (alpha 1 : 2,5 - alpha 2 : 3,5 - béta 5, gamma 11 g/l) Cholestérol total 1,40g/l, transaminases 11 U.F. Thymol 8 g/l, kunkel zinc 27 U.V.B.Y. Immunoélectrophorèse : augmentation des I G M, I G A et I G G sont sensiblement normales. Il n'y a pas de para protéine. On ne retrouve pas d'anti-corps antinucléaires par immunofluorescence. Le test au Latex est négatif sur lame, et positif entre 1/200ème et 1/2000 en tubes. La réaction de Waaler Rose est négative.

L'urée sanguine est à 0,35 g/litre, la clearance de l'urée à 62ml/mn. Il n'y a pas de protéinurie. La glycémie est 1,20 Grs, la fibrinémie à 3 g/l, litre, l'étude de l'hémostase ne montre qu'une fragilité capillaire. Les phosphatases alcalines leucocytaires sont à 16.

Aucun diagnostic formel n'est fait, et Monsieur T.. .. sort du service le 21 Mai 1966.

Il est réhospitalisé du 11 juin au 25 juillet de la même année.

L'examen clinique est identique.

L'anémie persiste, avec une hyperleucocytose (12.800 G.B.) dont 41 % de polynucléaires neutrophiles et 17 % de lymphocytes, 42 % de monocytes, plaquettes 150.000/mm3. Le myélogramme sternal de densité riche ne montre cette fois que 5 % d'érythroblastes. Il existe 76 % de granuleux, (dont 13 % de myéloblastes, 17 % de promyélocytes, 12 % de myélocytes, 18 % de métamyélocytes, 16 % de polynucléaires neutrophiles) lymphocytes 3 %, monocytes 2 %, hémoblastes indifférenciés 14 %, les Mégacaryocytes sont présents mais rares.

Il existe donc un rajeunissement de la lignée granuleuse qui va se confirmer puisqu'un myélogramme fait trois jours plus tard montre 42 % d'hémoblastes, date à laquelle on décide de commencer une corticothérapie à doses modérées (1 mg par Kg et par 24 heures). Cette corticothérapie à doses faibles sera poursuivie ultérieurement sans adjonction de chimiothérapie. Les doses seront en moyenne de 15 mg de Prednisone par 24 heures, doses avec lesquelles le chiffre des hémoblastes, bien qu'essentiellement variable, restera modérément augmenté.

L'EVOLUTION clinique est alors dominée par des manifestations cardiaques : crises d'angor, tendance au collapsus, douleurs cervico-brachiales. Une accentuation des ondes T d'ischémie oblige à reprendre les anticoagulants, malgré lesquels survient le 5 juillet un infarctus antéro-septal.

On renonce alors momentanément à explorer le syndrome hématologique, on se contente de maintenir un taux d'hémoglobine correct grâce aux transfusions, et on donne un traitement anticoagulant associé aux faibles doses de Prednisone.

En Septembre 1966, Monsieur Tr..... est revu à la Consultation du

Service, il n'y a aucun hémoblaste dans la moelle. On palpe le pôle inférieur de la rate juste sous le rebord costal.

Le 28 Septembre la rate est franchement palpable (3 cm en dessous du rebord costal) le foie également, quelques jours auparavant, sont survenues des douleurs de l'hypocondre gauche pouvant faire évoquer un infarctus splénique.

L'hémogramme montre 11,5/100ml d'hémoglobine, 49.200 GB (46% de polynucléaires neutrophiles, 1 % de polynucléaires basophiles, 3 % de lymphocytes, 23% de monocytes, 3% hémoblastes indifférenciés, 2% myéloblastes, 2% promyélocytes, 9% myélocytes neutrophiles, 11% métamyélocytes neutrophiles) 150.000 Plaquettes/mm3.

Le myélogramme sternal est riche comportant 2 % d'érythroblastes, 90 % de granuleux, (dont 8 myéloblastes, 17 promyélocytes, 17 myélocytes neutrophiles, 20 métamyélocytes, et 28 polynucléaires neutrophiles) 2% de lymphocytes et 6 % d'hémoblastes indifférenciés. Les Mégacaryocytes sont présents, peu nombreux.

Entre septembre et novembre 1966 les mêmes signes hématologiques vont persister : Une anémie, une hyperleucocytose variant entre 40 et 50.000 G.B., faite essentiellement d'éléments granuleux à tous les stades, (le chiffre des cellules souches dans le sang ne dépassant pas 5 %) mais également d'une monocytose qui atteint 21 %. Le chiffre des plaquettes dont on n'a pas de notion au mois d'octobre est à 55.000/mm3 au mois de novembre 1967.

Au mois de novembre, Monsieur Tr... est hospitalisé à Necker pour une très brève durée. Il semble en effet s'être installé assez brutalement des signes cardiovasculaires graves, (probablement une récidive de l'infarctus) entraînant un décès très rapide.

Il n'y a pas eu d'AUTOPSIE.

RESUME

Erythroblastopénie progressive chez un homme de 65 ans, s'accompagnant d'une hyperplasie granuleuse et Mégacaryocytaire, puis granuleuse seule.

Evolution en 9 mois vers un tableau de leucémie granuleuse subaiguë, décès causé probablement par un infarctus myocardique.

DISCUSSION

L'érythroblastopénie est extrême Le taux des réticulocytes, normal au début, contraste avec l'intensité de l'anémie, en dépit du passage dans le sang de quelques érythroblastes.

Le rajeunissement de la lignée granuleuse est progressif, mais à aucun moment il n'y a de signes francs et constants de leucémie aiguë. Le taux des blastes dans le sang ne dépasse jamais 5 %. Il existe par contre de nombreuses cellules monocytoïdes. La modicité du traitement ne permet pas d'affirmer sa responsabilité dans l'atténuation des signes hématologiques.

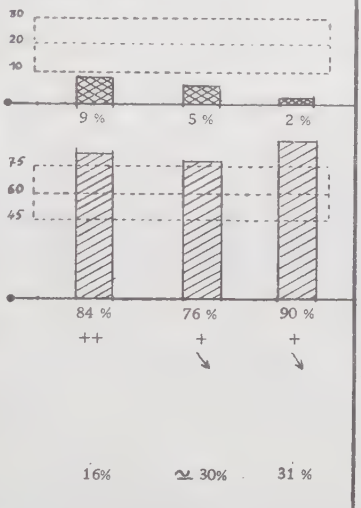
CAS N° 6	SEXE : M	AGE : 65	GROUPE SANGUIN : 0 pos.

ANTECEDENTS PERSONNELS NOTABLES : - Infarctus du Myocarde
- Phlébite

EVOLUTION HEMATOLOGIQUE

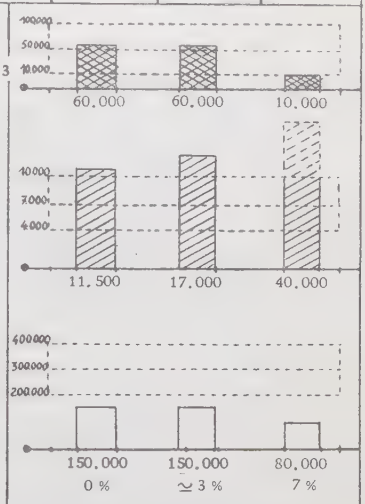
MOELLE

PERIODES	INITIALE	INTER-MEDIAIRE	TERMINALE
ERYTHROBLASTES N = 10 à 30 %	9 %	5 %	2 %
ELEMENTS GRANULEUX N = 45 - 75 %	84 %	76 %	90 %
MEGACARYOCYTES	++	+ ↘	+ ↘
CELLULES JEUNES N = 0 - 12 %	16%	≃ 30%	31 %



SANG

PERIODES	INITIALE	INTER-MEDIAIRE	TERMINALE
RETICULOCYTES N=10 - 100.000/mm3	60.000	60.000	10.000
LEUCOCYTES (Poly et mononucléés N=4 - 10.000/mm3	11.500	17.000	40.000
PLAQUETTES N=2 à 400.000/mm3	150.000	150.000	80.000
CELLULES JEUNES N = 0 %	0 %	≃ 3 %	7 %



% INCORPORATION
Fe 59
1/2 VIE HEMATIES
Cr 51
ETUDES ISOTOPIQUES

- Test de Coombs négatif
- pas d'hyper γ globulinémie
- Anomalies du caryotype { 3 mitoses - 1 G / aneuploïdies }
- Test au latex 1/200 ⇐ 1/2000 en tubes

FAITS BIOLOGIQUES MARQUANTS

HISTOLOGIE :
- Charpente osseuse normale
- hyperplasie granuleuse, surtout mature, et hyperplasie Mégacaryocytaire
- Erythroblastes très rares
- Aspect de LMC

TRAITEMENTS APPLIQUES :	TRAITEMENTS EFFICACES :
- prednisone à faibles doses (15mg/24h en moyenne - 50 mg au plus)	Transfusions Prednisone ?

DIAGNOSTIC PROBABLE : Leucémie granuleuse subaigue

DUREE : 9 MOIS

Il nous paraît difficile de classer cette observation parmi les leucémies aiguës en raison du trop petit nombre de cellules souches.

Malgré l'aspect initial de la biopsie de moelle, la basophilie sanguine et la petite splénomégalie, il nous paraît aussi difficile d'en faire une leucémie myéloïde chronique en raison de l'absence de chromosome Philadelphie.

CONCLUSION

Leucémie aiguë paucileucoblastique, ou leucémie granuleuse subaiguë.

CAS N° 7 -

Monsieur Saïd T..., né le 17 juin 1896.

ANTECEDENTS - Typhus et paludisme en 1914. Pleurésie gauche en 1918. Cataracte de l'oeil droit. Gastrectomie pour ulcère en 1954. type Finsterer associée à une cholécystectomie en raison de la présence d'une image radiologique de vésicule exclue (Dr Natali).

ANTECEDENTS FAMILIAUX - Rien de particulier

TOXIQUES EVENTUELS - Inconnus

HISTOIRE CLINIQUE - Début apparent au début de 1962, par une perte de connaissance suivie d'une période où apparaissent des vertiges, des crampes dans les mollets, des oedèmes vespéraux. Mr T... consulte alors dans le Service de Chirurgie où avait eu lieu la gastrectomie. On lui découvre une anémie, importante justifiant des transfusions, une leucopénie avec éosinophilie.

Un myélogramme du 3 septembre 1962 est considéré comme normal (Dr Batisse).

En Octobre 1962, l'hémogramme est redevenu pratiquement normal après transfusions, mais l'anémie va récidiver puisque 6 semaines après, Monsieur T... est hospitalisé dans le Service du Dr Moussoir à l'hôpital St Louis.

L'EXAMEN somatique est resté entièrement normal en dehors de la pâleur et de l'asthénie. Il n'y a pas de fièvre, pas de syndrome tumoral ni hémorragique.

INVESTIGATIONS COMPLEMENTAIRES -

30.11.62 - L'hémogramme montre alors 1.080.000 GR/mm3, 5400 GB/

mm3 (61 polynucléaires neutrophiles, 3 éosinophiles, 2 basophiles, 30 lymphocytes, 4 monocytes). Plaquettes, 135.000/mm3.

Un premier myélogramme sternal, ~~est~~ envoyé dans le service du Pr Jean Bernard ; ~~il~~ montre 20 % d'érythroblastes, 44 % de granuleux, 10 % d'hémoblastes indifférenciés, 18 % de lymphocytes, 8 % de monocytes, des Mégacaryocytes en nombre normal. Le premier hémogramme du service montre 2.900.000 GR/mm3, 28.000 réticulocytes par mm3, 3 % d'érythroblastes acidophiles. 5.600 G.B. dont 35 % de polynucléaires neutrophiles, 9 % d'éosinophiles, 3 % de basophiles 47% de lymphocytes, 3% de monocytes, 3% d'hémoblastes. 200.000 plaquettes/mm3.

Cependant aucune autre numération au cours des mois suivants ne montrera d'éléments blastiques dans le sang et une moelle faite en Décembre 1962, un mois après la première, ne montre que 9 % d'hémoblastes. Il existe à ce moment, 11 % seulement d'érythroblastes, le taux des réticulocytes diminue dans le sang, (20.000 par mm3).

L'anémie persiste, avec des chiffres de G.B. pratiquement normaux: 4 à 5.000 par mm3, la même éosinophilie (5 à 10 %), une tendance à la lymphocytose et un chiffre de plaquettes normal (380.000 par mm3).

Il n'y a pas eu de biopsie médullaire.

Une étude isotopique est débutée, mais doit être interrompue en raison de l'anémie, elle montre une insuffisance d'érythropoïese, le fer étant accumulé presque exclusivement dans le foie. Elle s'accompagne d'une importante hyperhémolyse. L'incorporation du fer est d'environ 20 % : le fer sérique est à 245 Y /1, la sidérophylline saturée à 100 %, la bilirubinémie à 13,5 mg/l dont 11,5 de bilirubine benzénoextractible. Le stercobilinogène fécal est de 336 mg par 24 heures, le test de Coombs est négatif, la résistance globulaire normale.

Recherche d'une tumeur thymique : Malgré l'absence de tomographies, il ne semble pas y avoir de tumeur thymique sur les radiographies du thorax.

Recherche d'un épithélioma : Aucun signe clinique n'est en sa faveur. Les radiographies de l'estomac, du colon, la rectoscopie, les phosphatases acides et alcalines, les pièces squelettiques examinées (thorax, région lombaire), sont normales.

Autres examens : Taux de protides 72 g / l (albumine 43,5 - globulines 28,5 dont alpha 1 : 1,5 - alpha 2 : 4 - béta 6,5 et gamma 16,5 g / l urée sanguine 0,45 g/litre, absence de protéinurie, examen des selles : absence de parasitose. Glycémie 1,45 g / l , uricémie 57 mg/l, fibrinémie 4,7 g/litre, B.W. négatif, F.O. : normaux, étude de l'hémostase : allongement du temps de saignement et consommation anormale de la prothrombine. (Le taux de plaquettes à ce moment est de 200.000 par mm3).

EVOLUTION

Aucun diagnostic ferme n'est porté à cette époque et le traitement ne comporte qu'une vitaminothérapie, des transfusions lorsqu'elles sont nécessaires, et un essai très bref de corticothérapie : faibles doses pendant 3 jours.

La situation reste ainsi la même jusqu'au milieu du mois de mars 1963, soit 8 mois après la 1ère numération et 4 mois après le 1er myélogramme.

A partir du 19 mars, apparait une franche inversion de la formule sanguine, au profit des lymphocytes.

Le 2 avril apparaissent des cellules blastiques dans le sang dont le nombre va en s'accentuant. Monsieur T... fait alors un abcès dentaire. Le 8 mai un hémogramme et un myélogramme sternal sont faits dans le service du Pr Jean Bernard.

Hémogramme : 2.940.000 GR/mm3 - V.G. 1 - Hb 9,75g/100 ml, réticulocytes 0 12.000 G.B. par mm3 - Polynucléaires neutrophiles 12 %, éosinophiles 3 %, lymphocytes 29 %, monocytes 3 %, myéloblastes indifférenciés 53 % - Plaquettes 190.000 par mm3.

Dans la moelle existent : 0 % d'érythroblastes, 10 % de granuleux, (1 myéloblaste, 7 polynucléaires neutrophiles, 2 éléments éosinophiles) 27 % de lymphocytes, 2 % de monocytes, 1 % de plasmocytes et 60 % d'hémoblastes indifférenciés difficilement classables. Les Mégacaryocytes sont présents..

Le 22 mai, le taux des hémoblastes dans la moelle est de 84 % et dans le sang de 86 %.

L'examen clinique est toujours aussi totalement négatif. Il n'y a aucun syndrome hémorragique ni tumoral. Le test de Coombs est négatif. Il existe un isoanticorps anti-leucocytaire d'origine transfusionnelle, les protides sont à 86 g/l (albumine 41,5 - globulines : 44,5 dont alpha 1 : 3,5 - alpha 2 : 11 - béta 9 et gamma 21 g/l). En immunoélectrophorèse, cette augmentation des gammaglobulines s'avère diffuse sans paraprotéine décelable.

Le 27 mai, est commencée une chimiothérapie associant 6 mercaptopurine I.V. et Méthyl Glyoxal bis Guanyl-hydrazone. Il n'y a pas eu de corticothérapie.

Le 2 juin, la température est à 39, les hémocultures sont négatives.

Le taux des hémoblastes est à 100 %. Il n'y a plus de mégacaryocytes dans la moelle.

Le taux des protides baisse (69 puis 56 G/litre) en même temps que l'albumine (30 puis 22,5 g) et proportionnellement moins les gammaglobulines (jusqu'à 14,5 Grs).

Malgré l'obtention d'une apyrexie (sous antibiotiques et transfusions), létat du malade s'aggrave. Décès le 15 juin 1963.

Un hémogramme de la veille montrait encore 90 % d'hémoblastes périphériques et 85.000 plaquettes. La moelle comportait 90 % d'éléments blastiques et 10 % de lymphocytes. Il n'y a pas eu d'AUTOPSIE.

RESUME

Erythroblastopénie relative symptomatique d'un début de leucémie aiguë à hémoblastes indifférenciés chez un homme de 66 ans. Echec de la chimiothérapie. Durée de l'évolution totale : 8 mois, dont 1 mois 1/2 seulement pour l'évolution de la leucémie.

DISCUSSION

L'érythroblastopénie n'est pas totale mais le chiffre des érythroblastes et des réticulocytes est constamment en dessous de la normale et l'insuffisance érythropoïétique est confirmée par l'étude isotopique.

Cette anémie est primitivement isolée puisqu'un myélogramme ne montre pas alors de signes de leucémie.

Une première suspicion apparaît lorsqu'on trouve une thrombopénie (135.000/mm3) et surtout 10 % d'hémoblastes indifférenciés sur le myélogramme, 3 % sur le frottis de sang.

CAS N° 7	SEXE : M	AGE : 66	GROUPE SANGUIN : 0 pos.

ANTECEDENTS PERSONNELS NOTABLES : - Typhus - Paludisme - Pleurésie
- Cataracte
- Gastronomie pour ulcère+cholécystectomies

EVOLUTION HEMATOLOGIQUE

MOELLE — PERIODES	INITIALE	INTER-MEDIAIRE	TERMINALE
ERYTHROBLASTES N = 10 à 30 %	20 %	12 %	0 %
ELEMENTS GRANULEUX N = 45 - 75 %	44 %	55 %	2 %
MEGACARYOCYTES	+	+	0
CELLULES JEUNES N = 0 - 12 %	10 %	9 %	90 %

SANG — PERIODES	INITIALE	INTER-MEDIAIRE	TERMINALE
RETICULOCYTES N=10 - 100.000/mm3	28.000	20.000	0
LEUCOCYTES (Poly et mononucléés N=4 - 10.000/mm3	5600	4400	64.000
PLAQUETTES N=2 à 400.000/mm3	200.000	380.000	80.000
CELLULES JEUNES N = 0 %	3 %	0 %	90 %

ETUDES ISOTOPIQUES

% INCORPORATION Fe 59 : 20 %

1/2 VIE HEMATIES Cr 51 : hémolyse globale 8,5 % /J.

FAITS BIOLOGIQUES MARQUANTS

- hyperhémolyse, test de Coombs négatif
- hyper γ globulinémie progressive (21g) sans paraprotéine
- Eosinophilie sanguine permanente

HISTOLOGIE : 0

TRAITEMENTS APPLIQUES :	TRAITEMENTS EFFICACES :
- prednisone à faibles doses (délai court) -Association 6 MP + MGAG à la phase leucémique	Transfusions

DIAGNOSTIC PROBABLE : Leucémie Aigue Indifférentiée

DUREE : 8 MOIS

Il est cependant difficile d'affirmer alors une leucémie puisque ces cellules blastiques disparaissent pendant plusieurs mois, et que le chiffre des plaquettes redevient normal (380.000/mm3).

Et ce n'est que 4 mois plus tard que les signes en réapparaissent, cette fois évidents. Le type cytologique de cette leucémie n'est pas identifiable (indifférenciation totale) il n'y a pas de syndrome tumoral ni hémorragique. Sa résistance à la thérapeutique est totale.

A noter :

- la coexistence d'une hyperhémolyse et d'une insuffisance de l'érythropoïèse.

- le développement progressif d'une hyper gamma globulinémie,

- Une éosinophilie sanguine pratiquement permanente.

L'envahissement sanguin et médullaire par plus de 80 % de cellules blastiques ne peut faire évoquer un autre diagnostic que celui de leucémie aiguë. La longue durée de la phase initiale est cependant remarquable.

CAS N° 8 -

Monsieur Henri C... - né le 13 mars 1911.

ANTECEDENTS - Multiples traumatismes sportifs. Nombreux séjours en pays tropicaux. Crises de paludisme intermittentes entre 1948 et 1960. Ethylisme expliquant probablement une hépatomégalie découverte plusieurs années auparavant. Quelques mois avant l'apparition de l'hémopathie : douleurs inexpliquées de la région jugulo-carotidienne, ayant conduit à l'absorption de multiples doses d'acid acétylsalicylique. Pollakiurie nocturne.

ANTECEDENTS FAMILIAUX - Inconnus.

TOXIQUES EVENTUELS - nuls.

HISTOIRE CLINIQUE

En Juin 1964, à l'âge de 53 ans, une asthénie inhabituelle fait prescrire des injections de Testostérone. Leur fait suite un abcès de la fesse à staphylocoques dorés, nécessitant une incision chirurgicale, à l'occasion de laquelle les premiers examens de sang seront faits à Pau. On trouve une anémie à 2.580.000 G.R./mm3, une hyperleucocytose (29.600 G.B.) avec polynucléose à 88 %.

Un premier myélogramme montrait alors une augmentation du taux des granuleux, quelques myéloblastes, mais "en quantité insuffisante pour une leucose" et quelques plasmocytes.

Malgré antibiotiques et transfusions, une nouvelle poussée fébrile, 2 mois après, est d'abord attribuée au paludisme et traitée par la Quinine, puis expliquée par une infection urinaire à colibacilles (traitement par Chloramphénicol et Rufol). N.F.S. 3.000.000 de G.R./mm3. Myélogramme : "réaction myé-

loïde nette, lignée érythroblastique hypoplasique". Le fer sérique est à 200 gammas/100 ml, le test de Coombs négatif. Il est adressé en septembre 1964 au Professeur Jean Bernard et hospitalisé.

EXAMEN CLINIQUE - Amaigrissement de 10 kgs en 3 mois, pâleur, mais examen somatique pauvre : température 37°2, pas d'adénopathie palpable, pas de splénomégalie, un foie ferme, indolore, franchement hypertrophié. Pas de signes neurologiques, pas de retentissement vasculaire. Pas de signes cliniques d'épithélioma.

INVESTIGATIONS COMPLEMENTAIRES -

Hémogramme : G.R. 1.880.000 par mm3, Hb 6,5 g/100 ml. V.G. 1. Tendance discrète aux rouleaux. Réticulocytes 2.000 par mm3. G.B. 29.400 par mm3 (Polynucléaires neutrophiles 60, éosinophiles 1, lymphocytes 1, monocytes 3, métamyélocytes neutrophiles 3, plasmocytes 2) Plaquettes, 140.000 par mm3.

Myélogramme sternal : densité très riche. Erythroblastes : 1 % (polychromatophile) granuleux 92 % (myéloblastes 1, promyélocytes 10, myélocytes neutrophiles 22, métamyélocytes neutrophiles 19, polynucléaires neutrophiles 38, éléments éosinophiles 2), lymphocytes 5%, plasmocytes 2%, présence de Mégacaryocytes.

Biopsie de moelle : (Dr Ripault)

- charpente osseuse normale
- densité médullaire augmentée, disparition des adipocytes
- éléments granuleux à différents stades de maturation, sans prolifération associée de la série rouge ou mégacaryocytaire.

Conclusion : aspect de leucose myéloïde chronique

Etude isotopique : incorporation globulaire 5 %, décroissance plasmatique selon une triple courbe exponentielle, dont la première très lente, témoigne de la saturation en fer des compartiments. Les réserves sont très élevées suggérant l'ancienneté de l'anomalie. Ces résultats éliminent pratiquement une leucémie myéloïde chronique ou l'hypothèse d'une infection répétée. Il s'agit d'une aplasie érythropoïetique pure, très profonde. La durée de vie des hématies mesurée au chrome 51, en isotransfusion est de 27 jours.

Le fer sérique est à 230 gammas/100 ml. La sidérophylline saturée à 100 %. Le test de Coombs est négatif, le taux de bilirubinémie est à 6 mg/l de type direct. La recherche d'une tumeur thymique par les clichés de face et de profil, et les tomographies de face du médiastin est négative.

Recherche d'un épithélioma : Radiographies du grêle et du colon normales, estomac : un petit spicule sur l'angle de la P.C. découvert une première fois, n'est finalement plus retrouvé. On note seulement un reflux gastro-oesophagien avec un cardia béant sans hernie hiatale. U.I.V. normale, examen O.R.L. normal, pas de métastases sur le squelette. Phosphatases alcalines, 7 unités King (U.K.). Au toucher rectal, le lobe prostatique gauche est hypertrophié et douloureux. Une résection est conseillée par les urologues. Elle sera faite ultérieurement à Pau.

Autres examens : V.S. 25-50, protides 73 g/l (albumine 40,5 - globulines 32,5 - alpha 1 : 2 - alpha 2 : 4 - béta : 7 - gamma : 19,5) cholestérol : 1,40 G/litre, transaminases normales, tests de floculation légèrement positifs. Urée 0,35 G/l, glycémie 1 g/l, B.W. négatif. Hémostase : fragilité capillaire et déficit en V. Pas de parasites dans les selles. Par contre infection urinaire avec protéinurie.

Aucun diagnostic précis n'est finalement retenu. Les phosphatases al-

calines leucocytaires sont basses (4) mais il n'y a pas de chromosome philadelphie. Aucun traitement spécifique ne sera fait en dehors des transfusions.

EVOLUTION - La surveillance régulière des hémogrammes permet de noter la persistance de l'anémie, de la réticulocytopénie, d'une hyperleucocytose en dehors de tout signe infectieux grave. A noter cependant de fréquentes poussées d'hypertrophie ganglionnaire cervicale, de pyodermite et d'infection dentaire.

A partir de février 1966 : l'évolution est beaucoup plus nette. Les réticulocytes augmentent (2 %), des érythroblastes passent dans le sang (jusqu'à 5 %), la myélémie devient plus importante. Des myéloblastes puis des hémoblastes indifférenciés apparaissent. Les plaquettes tombent à 50.000/mm3. La moelle toujours riche, contient 39 puis 65 % d'hémoblastes et l'aspect en biopsie de moelle est celui d'une leucose aiguë

Etude cyto-chimique : "blastes positifs en partie pour les peroxydases. P.A.S. négatif. Aspect de leucémie aiguë myéloblastique." (Docteur Lejeune). A cette époque l'examen clinique est pratiquement inchangé. Les signes qui existent sont une hépatomégalie, une petite adénopathie cervicale (sa ponction montrera un frottis inflammatoire non spécifique), quelques éléments de pyodermite. La V.S. est à 3/8, le taux de protides à 61,5 g/l, 26,5 A, 35 G, alpha 1 : 2,5 - alpha 2 : 3 - béta 8,5 - gamma : 21). Immunoélectrophorèse : augmentation modérée des trois classes d'immuno-globulines normales. Bilirubinémie : 10,5 mg/l dont 5,5 mg de bilirubine benzeno extractible/. Cholestérol total 1,60 g/l, Kunkel zinc 27 UVBY, Thymol 27 UVBY, Transaminases 3 U.F., Elimination de la BSP 21,5 mg et 6 mg. Réaction au Latex négative, réaction de Waaler Rose négative, urée sanguine 0,25 g/l. Compte d'Addis 3.750 hématies minute 10.780 leucocytes minute. Albuminurie 0,40 G/24 heures. Examen cyto-bactériologique des urines : infection à colibacilles. Uricémie 43 mg/l, fibrinémie 1,90 g/l., pas de fibrinolyse, F.O. normal, L.C.R. normal, ponction d'un ganglion cervical : lymphocytes 86 %, lymphoblastes 6 %, plasmocytes 2 %, cellules-souches basophiles 6 %.

Le 22 mars 1966, une chimiothérapie multiple est entreprise à base de cytosine arabinoside 50 mg par 24 h. I.V. - méthyl - glyoxal bis guanil hydrazone 600 mg par 48 h. I.V. - 6 Mercapturine, 50 mg x 3 par 24 heures associée à 75 mg par 24 heures de Prednisone.

Le résultat est décevant. Après trois semaines de traitement le taux des blastes médullaires oscille encore entre 20 et 40 %. Il en persiste dans le sang. Par contre les érythroblastes de la moelle et les mégacaryocytes ont disparu. Un grave syndrome hémorragique débute malgré les transfusions de plaquettes. Des douleurs épigastriques attribuées à la corticothérapie apparaissent. Un syndrome douloureux abdominal associé à une hématémèse font transférer le malade en chirurgie dans le Service du Pr Mialaret. Il meurt brutalement dans la nuit du 23 au 24 avril 1966.

A LA VERIFICATION ANATOMIQUE (25.4.66) la cause de la mort est attribuée à une hémorragie digestive importante. (Suffusion hémorragique diffuse du grêle. Sur l'estomac : plusieurs ulcérations nécrotiques de la paroi postérieure de l'antre).

Le foie pèse 1500 g, la rate 250 g. Il n'y a pas d'adénopathies.

Les reins, les voies urinaires, les surrénales sont normales. Ce qui reste de la prostate est hypertrophié. Les testicules sont atrophiques.

Dans la cavité pleurale gauche, un épanchement sanglant de 1 litre environ. Sur le poumon gauche existent des zones nécrotiques.

Il n'y a pas d'épanchement péricardique.

CAS N° 8	SEXE : M	AGE : 53	GROUPE SANGUIN : 0 pos;

ANTECEDENTS PERSONNELS NOTABLES :
- Paludisme, ethylisme
- Absorbsion répétée d'acide acétyl-salicylique
- Hypertrophie prostatique

EVOLUTION HEMATOLOGIQUE

MOELLE

PERIODES	INITIALE	INTER-MEDIAIRE	TERMINALE
ERYTHROBLASTES N = 10 à 30 %	1 %	?	21 %
ELEMENTS GRANULEUX N = 45 - 75 %	85 %	?	8 %
MEGACARYOCYTES	+	?	↘
CELLULES JEUNES N = 0 - 12 %	24 %	?	67 %

SANG

PERIODES	INITIALE	INTER-MEDIAIRE	TERMINALE
RETICULOCYTES N=10 - 100.000/mm3	0	28.000	50.000
LEUCOCYTES (Poly et mononucléés N=4 - 10.000/mm3	9200	5800	33.400
PLAQUETTES N=2 à 400.000/mm3	150.000	160.000	60.000
CELLULES JEUNES N = 0 %	0 %	0 %	32 %

% INCORPORATION Fe 59 : 5 %

1/2 VIE HEMATIES Cr 51 : 27 jours

ETUDES ISOTOPIQUES

- Coombs négatif
- Caryotype normal PAL 4 (rares mitoses hypoploïdes)
- Hyper γ globulinémie + petite plasmocytose

FAITS BIOLOGIQUES MARQUANTS

HISTOLOGIE :
1 - Aspect de LMC
2 - Aspect de LA

TRAITEMENTS APPLIQUES :
Chimiothérapie associant
- Cytosine
- MGAG
- 6 MP + corticothérapie 1 mg/kg.

TRAITEMENTS EFFICACES : Transfusions

DIAGNOSTIC PROBABLE : LEUCEMIE AIGUE MYELOBLASTIQUE

DUREE : 23 MOIS

Histologie : L'infiltration leucosique est retrouvée dans la moelle (massivement infiltrée) la rate (où elle prédomine dans la pulpe rouge) le foie (où l'architecture est conservée, les lésions de dégénérescence discrètes en dépit d'une surcharge hémosidérinique) les poumons, les reins (infiltration modérée) la muqueuse digestive.

La prostate n'est le siège que d'une adénomyose. Le coeur d'une discrète régression adipeuse.

Conclusion: (Dr Ripault) - "L'aspect est celui d'une leucose aiguë, avec persistance d'éléments granuleux matures (aspect de leucose chronique en transformation aiguë). Il n'existe plus d'éléments rouges ou Mégacaryocytaires."

RESUME -

Erythroblastopénie profonde, sans tumeur thymique ni épithélioma décelables (vérification anatomique) chez un homme de 53 ans.

Evolution durant 19 mois sous l'aspect d'une anémie accompagnée de modifications sanguines mineures sur les autres lignées (hyperleucocytose, hypoplaquettose) et d'infections à répétition.

Après ce délai, développement rapide d'une leucémie aiguë myéloblastique résistante au traitement, entraînant 4 mois après un décès par accidents hémorragiques.

DISCUSSION -

Cette observation mérite d'être retenue en dépit des modifications observées sur les deux autres lignées sanguines, car celles-ci étaient insuffisantes pour évoquer un diagnostic qui n'a pu être fait qu'après 19 mois malgré des investigations approfondies.

Le tableau terminal est bien celui d'une hémopathie aiguë, dont le type myéloblastique est confirmé par la cytochimie. La diffusion en est assez étendue d'après le compte rendu anatomique.

4 points intéressants de cette observation méritent d'être soulignés :

- S'agit-il d'une hémopathie aiguë survenant secondairement dans l'évolution d'une leucémie myéloïde chronique atypique ?

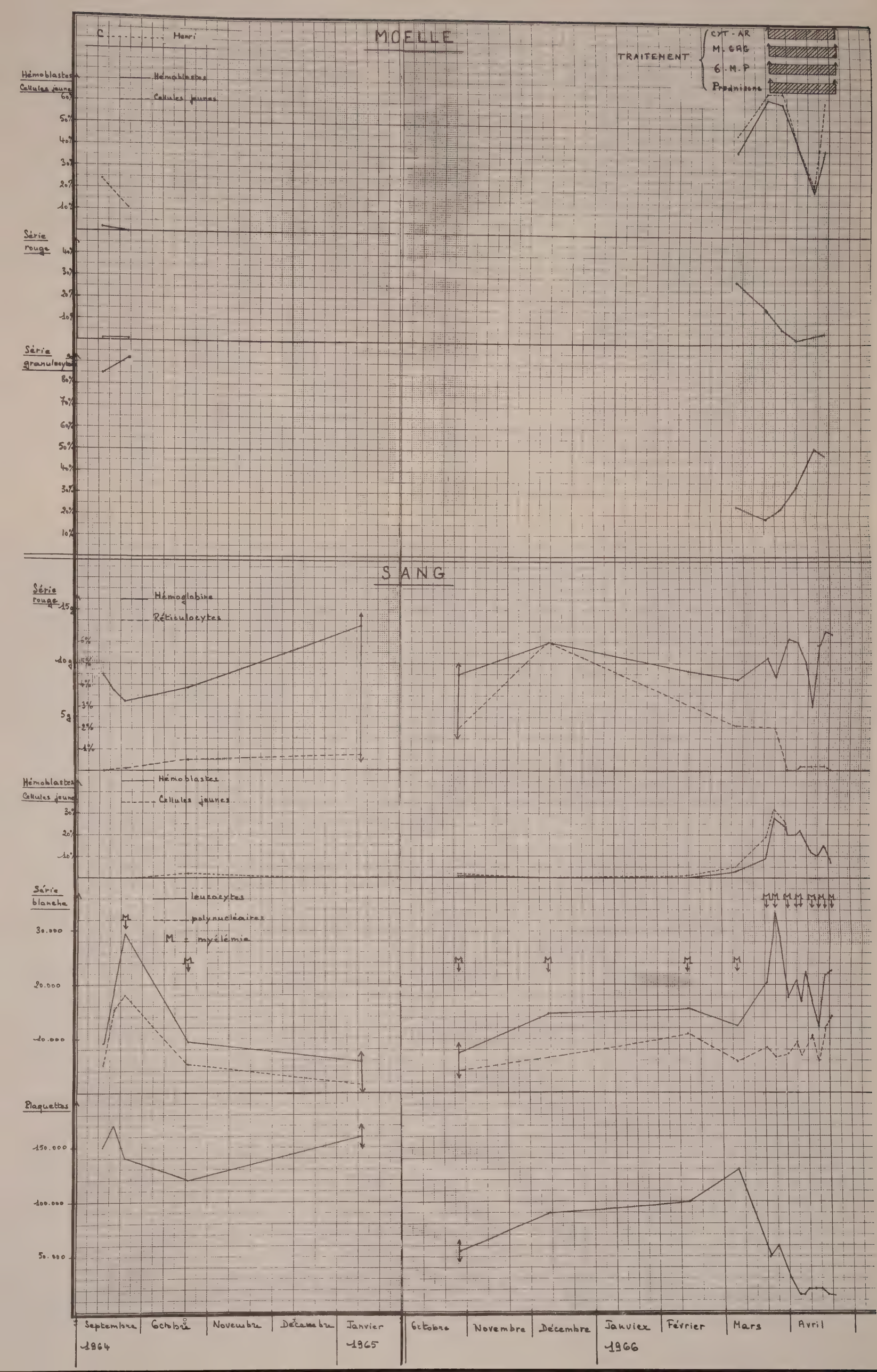
- La leucémie aiguë pouvait-elle au contraire être prévue dès les premiers mois ?

- Quel rôle ont pu jouer les infections ?

- Quel a été l'effet du traitement ?

La transformation aiguë d'une leucémie myéloïde chronique est évoquée par l'histologie. Le taux des phosphatases alcalines leucocytaires était bas, mais l'absence de chromosome Philadelphie, l'évolution particulière du syndrome (où manquent dès le début splénomégalie et leucocytose importante) autorisent difficilement un tel diagnostic.

Les résultats des premiers examens, hématologiques laissent à penser que l'hémopathie aiguë, pouvait être soupçonnée dès le début (augmentation du pourcentage des cellules les plus jeunes de la lignée granuleuse dans la moelle - tendance à la myélémie - thrombopénie - signes qui s'accentuent déjà brusquement une fois, puis régressent partiellement, 6 mois avant l'installation franche de la leucémie aiguë). La réapparition des érythroblastes dans la moelle (29 %), leur passage dans le sang où la réticulocytose augmente nettement, au


MOELLE
C ..... Henri
TRAITEMENT
CYT - AR
M. GAG
6 - M - P
Prednisone
Hémoblastes
Cellules jaunes
Hémoblastes
Cellules jaunes
60%
50%
40%
30%
20%
10%
Série rouge
40%
30%
20%
10%
Série granuleuse
9%
8%
7%
6%
5%
4%
3%
2%
1%
SANG
Série rouge
Hémoglobine
Réticulocytes
15g
10g
5g
6%
5%
4%
3%
2%
1%
Hémoblastes
Cellules jaunes
Hémoblastes
Cellules jaunes
30%
20%
10%
Série blanche
leucocytes
polynucléaires
M = myélémie
30.000
20.000
10.000
Plaquettes
150.000
100.000
50.000
Septembre
Octobre
Novembre
Décembre
Janvier
1964
1965
Octobre
Novembre
Décembre
Janvier
Février
Mars
Avril
1966

moment de la poussée blastique, a été observée dans plusieurs cas semblables. Elle suggère la levée d'une "inhibition" de la différenciation de la lignée rouge, en même temps que s'installe l'hémopathie aiguë.

Les infections répétées sont-elles une simple conséquence de l'hémopathie ? (lignée granuleuse qualitativement insuffisante) ont-elles joué un rôle dans le déclenchement de l'hyperleucocytose ? dans le recul éventuel de la leucémie ? (stimulation des processus immunitaires).

A noter leur coexistence avec une hypergamma globulinémie, une petite plasmocytose médullo-sanguine, et de fréquentes poussées d'hypertrophie ganglionnaire, sans signes cytologiques de malignité. Le taux des γ globulines baisse secondairement sous chimiothérapie.

Le traitement dans ce cas précis a eu plus d'effets néfastes qu'utiles : aplasiant, il est sans doute responsable de la chute secondaire des érythroblastes et de la thrombopénie terminale.

Probablement inefficace, puisque l'infiltration leucémique est importante et diffuse à la vérification anatomique, il a enfin provoqué des ulcérations gastriques auxquelles est à rattacher l'hématémèse.

CAS N° 9 -

Madame Henriette I.... - née le 25 Mai 1895.

ANTECEDENTS - Appendicectomie, métrorragies quatre ans avant la découverte de l'hémopathie.

ANTECEDENTS FAMILIAUX - Inconnus.

TOXIQUES EVENTUELS - Non retrouvés.

HISTOIRE CLINIQUE - A l'âge de 68 ans, en Avril 1963, apparaissent une altération progressive de l'état général, une fébricule, des douleurs épigastriques à la fois spontanées et provoquées par la palpation profonde de l'hypocondre droit. Ces signes amènent à une intervention exploratrice de l'abdomen qui a lieu le 27 Août 1963 : la vésicule est inflammatoire et adhérente, elle contient deux gros calculs. Compte-rendu histologique : cholécystite aiguë non spécifique.

Mais cette intervention permet de découvrir un volumineux ganglion coeliaque à centre caséeux, et un abcès froid rétro-duodénal. L'histologie confirmera la tuberculose, qui sera également retrouvée peu de temps après dans un ganglion sus claviculaire. Un traitement anti-tuberculeux est alors institué pour une période qui couvrira 16 mois. D'abord Isoniazide (450 mg/24 h) + PAS durant une période de 6 mois. Puis les doses d'Isoniazide sont augmentées (900 mg/24 h) durant 3 mois 1/2. Le traitement est interrompu en juin 64 pour une période de 1 mois 1/2. Il est repris d'août 64 à janvier 65 à raison de 450 mg/24 h d'Isoniazide seul.

La première période de ce traitement (entre août 63 et janvier 64) correspond à une phase d'amélioration certaine. A partir de janvier, apparaît une anémie qui conduira à une hospitalisation dans le service du Pr Bousser en août 1964 :

L'examen clinique semble normal en dehors d'un amaigrissement et

de petites adénopathies, axillaires et inguinales.

Les examens complémentaires faits à l'Hôtel Dieu montrent :

Hémogramme : G.R. 2.180.000 par mm3, V.G. 1,06 - Réticulocytes : 210.000 par mm3. G.B. 5.800 (Polynucléaires neutrophiles 62%, lymphocytes 34% monocytes 4) Plaquettes 290.000 par mm3. Myélogramme : érythroblastes 7 %, granuleux 81 %, lymphocytes 12 %. Fer sérique 55 gammas/100 ml, test de Coombs négatif, recherches d'anticorps en présence de P.A.S. et d'I.N.H. négatives. Radiographies digestives normales, tubage à l'histamine normal, existence d'une pyurie à bacilles gram négatif.

Le traitement comporte du gluconate de fer et de la furadoïne.

En novembre 1964 lors d'une nouvelle hospitalisation, on fait une U.I.V. en raison de la persistance d'une pyurie sans B.K. à la culture. L'U.I.V. est normale. On trouve des facteurs anti-nucléaires jusqu'à une dilution de 1/500 (sans anticorps anti DNA ni anti nucléo-protéines). On envisage le diagnostic de lupus érythémateux disséminé ou de tuberculose des organes hématopoïétiques (deux recherches de cellules L.E. donnent des résultats fortement suspects).

L'anémie va persister, s'aggraver en juin 1965, résistant à la vitamine B12 et répondant mal aux transfusions.

En août 1965, elle est hospitalisée dans le Service du Professeur Jean Bernard.

EXAMEN CLINIQUE - L'asthénie est alors modérée, l'état général bon, la température à 37°5. Il existe un oedème des chevilles prédominant à droite, coïncidant avec des ulcères variqueux qui peuvent expliquer la fébricule. Un souffle systolique en écharpe est surtout perçu au foyer aortique. Le foie est palpé à 3 cm au dessous du rebord costal. Il n'y a pas de splénomégalie.

La ponction de quelques petits ganglions inguinaux et axillaires ramènera un frottis banal, lymphocytaire.

INVESTIGATIONS COMPLEMENTAIRES -

Hémogramme : G.R. 1.770.000 par mm3 - Hb 6 g/100 ml - Anisocytose - V.G. 1,1 - Réticulocytes : 15.000 par mm3. G.B. 4.400/mm3 Polynucléaires neutrophiles 57 %, polynucléaires éosinophiles 7 %, lymphocytes 26 %, monocytes 6 %, myélocytes neutrophiles 2 %, métamyélocytes neutrophiles 1 %, hémoblastes 1 %). Plaquettes 220.000 par mm3.

Myélogramme iliaque : Densité très riche. Erythroblastes 4 %, (polychromatophiles 2, acidophiles 2) granuleux 61 % (myéloblastes 7, promyélocytes 5, myélocytes neutrophiles 10, métamyélocytes neutrophiles 8, P.N. 22 éléments éosinophiles 8, basophiles 1) lymphocytes 12 %, plasmocytes 3 %, hémoblastes indifférenciés 20 %. Présence normale de Mégacaryocytes.

Biopsie de moelle : (Dr Ripault)
- charpente osseuse normale
- moelle pauvre, infiltrée d'oedème
- pas d'hémopathie maligne ni de tuberculose

Conclusion : grande hypoplasie non spécifique.

Une seconde biopsie faite peu de temps après montrera cependant une moelle un peu plus riche.

L'étude isotopique doit être interrompue au 5e jour en raison de la nécessité des transfusions. La décroissance plasmatique se fait suivant une courbe à trois exponentielles. L'incorporation globulaire atteint 31 % au 5ème jour. L'os est pauvre mais paraît utiliser normalement le fer, la rate est peu

active. Il existe une très grosse fixation hépatique d'emblée et une perte de 5 % par jour ainsi que l'indique la durée de vie des hématies marquées au chrome 51 établie parallèlement, pouvant être due à une hémolyse ou une hémorragie. Au total, érythroblastopénie importante mais non totale sans trouble de maturation associé.

Le fer sérique est à 210 gammas/100 ml, la sidérophylline saturée à 77 %. La bilirubinémie est à 19,5 mg/litre dont 12 mg de bilirubine benzeno extractible. Le Test de Coombs est négatif.

Recherche d'une tumeur thymique par des clichés du thorax de face, de profil et des tomographies : négative.

Recherche d'un épithélioma : effectuée cliniquement et radiologiquement (estomac, colon, U.I.V., squelette) : négative. La rectoscopie est normale. Les phosphatases acides et alcalines sont normales.

Autres examens : V.S. 47-95, protides 75 g/l (albumine 41,5 - globulines 33,5 - alpha 1 : 2 - alpha 2 : 4,5 - béta 10 et gamma 17) Cholestérol 1,65/l, transaminases 8 U.F., test au thymol 8 UVBY, Kunkel Zinc 25 UVBY, élimination de la B.S.P. 19,5 et 5 mg. Anticorps antinucléaires (Dr Cannat):

- Réaction d'agglutination des particules de Latex avec nucléo protéines : négative.
- Recherche des anticorps anti acide-désoxyribonucléique : réaction de précipitation négative, réaction de floculation des particules de Bentonite négative.
- Recherche de facteurs anti-nucléaires par immuno fluorescence : positive jusqu'à la dilution de 1/500 avec une intensité assez forte et un aspect homogène des noyaux observés (réactions sensiblement analogues à celles de décembre 1964), cependant 2 mois après, cette réaction n'est plus positive qu'à un titre inférieur au 1/100 avec un aspect homogène.

L'immunoélectrophorèse montre une diminution nette de la Beta 1 A globuline et une augmentation modérée des IgG sans para-protéine.

Trois recherches de cellules de Hargraves seront négatives.

Par ailleurs, urée sanguine 0,30 G/l, glycémie 0,80 g/l, B.W. négatif, F.O. normal, uricémie 32 mg/l. Clearance de l'urée 77 ml/mn, compte d'Addis : 15.000 hématies minute, 940 leucocytes minute. Absence de protéinurie au dosage par 24 heures. Absence de germes dans les urines, mais présence de nombreuses hématies. Hémostase : fragilité capillaire.

EVOLUTION : Quatre diagnostics sont alors retenus à l'époque :

- celui d'un lupus érythémateux disséminé en raison des signes sériques transitoires et de l'hématurie microscopique, mais ce syndrome lupique pouvait avoir été induit par la thérapeutique anti-tuberculeuse prolongée.

- celui d'une tuberculose des organes hématopoïétiques qu'on essaie de prouver. Mais le BK ne pousse pas où que l'on ait fait le prélèvement : l'os, le foie, la rate, les ganglions, ne donnent aucune précision cyto ou histologique (la biopsie de foie aurait montré des signes d'"hépatite non spécifique").

- celui d'une leucémie aiguë pauci-leucoblastique sur le petit nombre de blastes médullaires indiscutablement anormal, bien que très variable (20 puis 12, puis 9 %) sans hyperplasie granuleuse, ni augmentation des éléments les plus jeunes de la série myéloïde (mais par contre, une lymphocyto-plasmocytose qui atteint 30 % au mois d'octobre dont 11 % de plasmocytes).

- celui enfin d'une sarcomatose, diagnostic qu'on croit pouvoir étayer sur la lymphographie faite le 2 septembre 1965, où des images micro-lacunaires

sont découvertes sur les ganglions lombaires droits et gauches.

L'importance de ce diagnostic et l'incertitude dans laquelle on est, amèneront à faire une biopsie d'un de ces ganglions (Dr Julien - 6 octobre 1965). L'aspect histologique va s'avérer bénin : "signes inflammatoires chroniques sans tuberculose. Nombreuses lacunes graisseuses entourées de macrophages qui caractérisent les modifications après lymphographie. Conclusion : bénignité formelle. Absence d'élément spécifique"

Les suites opératoires seront marquées par un court incident neurologique fait d'un coma léger faisant place à un état de confusion mentale accompagné d'un signe de Babinski transitoire du côté gauche, d'un tremblement, d'un déficit facial droit, le tout ayant évolué en une dizaine de jours, après un clocher thermique.

Madame I... sort le 21 octobre 1965 munie d'un traitement par le Plaquenil 200 mg x 4 par 24 heures. Elle est revue un mois plus tard à la Consultation, et réhospitalisée en raison de la croissance de l'asthénie.

A cette époque (novembre 1965) : N.F.S. 1.940.000 G.R./mm3, 6.500 réticulocytes par mm3, 3.200 G.B./mm3 (65 % polynucléaires neutrophiles, 1 % basophile, 30 % lymphocytes, 4 % monocytes). Plaquettes 210.000/mm3.

Dans la moelle, on trouve 23 % d'hémoblastes indifférenciés, 10 % d'érythroblastes, des Mégacaryocytes normalement présents.

La biopsie de moelle confirme ces éléments : (Dr Ripault)
- charpente osseuse normale
- moelle très riche
- diminution des éléments myéloïdes normaux. Présence d'un nombre important d'éléments hémoblastiques, à noyau parfois réniforme.

Conclusion : hémoblastose partielle dans une moelle riche. Leucose paucileucoblastique ou régénération médullaire.

Un mois après, le chiffre de blastes médullaires est à 50 %. Le diagnostic de leucémie aiguë devient certain.

A l'examen (février 1966) il n'y a ni fièvre, ni syndrome hémorragique. Le foie est de taille identique aux premiers examens, il est lisse, ferme, régulier, indolore. On palpe encore quelques ganglions axillaires et inguinaux.

Examens complémentaires : G.R. 1.407.000 par mm3, réticulocytes 15.000 par mm3. G.B. 1.900/mm3 (Polynucléaires neutrophiles 37 %, éosinophiles 2 %, lymphocytes 48 %, monocytes 2 %, hémoblastes indifférenciés 5 %, myélocytes 5 %, plasmocytes 1 %) plaquettes 50.000 par mm3.

Myélogramme : érythroblastes 4 %, granuleux 25 %, hémoblastes indifférenciés 50 %, cellules non myéloïdes 21 %, cellules réticulaires 2 %.

Cytochimie (Dr Lejeune) : une partie des blastes de la moelle est nettement positive aux peroxydases et au soudan. Quelques éléments sont positifs au P.A.S. Refaites 15 jours après, les réactions cytochimiques sont nettement positives en ce qui concerne les peroxydases, conclusion : "leucémie aiguë myéloblastique".

A la biopsie de moelle : "aspect de leucose aiguë" (Dr Ripault). se

A cette époque, la recherche d'anticorps antinucléaires par immunofluorescence, est positive jusqu'à la dilution du 1/10 avec une intensité assez forte, et un aspect homogène des Nx observés.

L'étude des protéines montre 71 g/l de protides (A : 36 - G : 35 dont alpha 1 : 2 - alpha 2 : 6 - béta : 8 et gamma : 19 g.).

Cette hyper γ globulinémie ne s'accompagne pas de pic étroit évoquant une paraprotéine. Elle va disparaître avec la chimiothérapie.

Le Test de Coombs est négatif.

Un traitement est commencé le 17 février 1966 associant : Cytosine arabinoside : 49 mg I.V. 3 fois par semaine, méthyl glyoxal bisguanyl hydrazone 575 mg I.V. 3 fois par semaine, 6 mercaptopurine : 150 mg par jour, Prednisone 65 mg/jour. 10 jours après il n'y a aucune amélioration médullaire, mais par contre apparaissent rapidement des complications, sous forme d'ulcérations buccales avec candidose, d'un syndrome hémorragique, (épistaxis, hématurie) enfin meloena.

Après un mois de traitement, le chiffre des blastes médullaires est passé de 60 à 26 %, de 22 à 8 % dans le sang. Les plaquettes sont à 10.000 par mm3. Dans la moelle, les Mégacaryocytes sont absents.

A cette époque, la température est à 39°, l'état général très altéré. Une hémoculture est positive (Klebsielle). Le syndrome hémorragique s'accentue malgré les transfusions de plaquettes et le décès survient le 23 mars 1966.

Le dernier hémogramme est celui d'une grande pancytopénie : Hb 4,50 g/100 ml, réticulocytes 0, G.B. 800/mm3 (polynucléaires neutrophiles 2 %, lymphocytes 98 %) plaquettes 10.000 par mm3.

AUTOPSIE - Il existe un épanchement sanglant dans le péritoine, le grêle contient du sang, estomac et colon paraissent normaux. Le foie pèse 1.750 G. Son aspect extérieur paraît normal ; la rate pèse 300 g, le pancréas est normal. On ne retrouve pas d'adénopathies abdominales. Les reins sont de petite taille, les surrénales normales. L'aorte est très athéromateuse. Il n'y a pas d'épanchement pleural, pas d'adénopathies médiastinales. Les poumons sont infarcis sans embolie visible. Le coeur est d'aspect normal. Le système nerveux n'a pu être prélevé.

Histologiquement :

- Absence d'infiltration leucosique dans le coeur, le foie (discrète fibrose péri-portale) la rate (normale en dehors d'une discrète fibrose autour des artères centro-corpusculaires), les reins (discrète fibrose artérielle, quelques cylindres hyalins et granuleux dans les tubes excréteurs) les poumons (fibrose interstitielle avec importante congestion - oedème alvéolaire - foyers d'infarcissement hémorragique. Pas de thrombose vasculaire visible.)).

- Le prélèvement de moelle osseuse montre une moelle pauvre non fibreuse, au sein de laquelle ne persistent que quelques ilôts érythroblastiques et quelques lymphocytes disséminés. On ne trouve ni hémoblastes, ni moelle normale, en particulier ni Mégacaryocytes ni éléments granuleux.

Conclusion (Dr Ripault) absence d'infiltration leucosique actuellement visible sur les prélèvements effectués. Grande hypoplasie médullaire non spécifique. Infarcissement pulmonaire disséminé.

RESUME -

Erythroblastopénie progressive apparaissant chez une femme de 67 ans soumise à un traitement antituberculeux, en raison d'adénopathies découvertes lors d'une laparotomie pour cholécystite aiguë.

Présence d'anticorps antinucléaires. Absence d'épithélioma et de tu-

meur thymique (vérification anatomique).

Apparition progressive d'une infiltration hémoblastique de la moelle donnant les réactions cytochimiques d'une leucémie aiguë myéloblastique.

Echec de la cortico chimiothérapie.

Décès par grande insuffisance médullaire : complications infectieuses et hémorragiques.

Evolution totale : 27 mois, dont 3 mois pour le stade leucémique.

DISCUSSION -

3 points de cette observation méritent d'être relevés :

- l'existence du traitement antituberculeux
- l'installation progressive de la leucémie
- les résultats de la vérification anatomique.

Le traitement antituberculeux a été prescrit à partir d'août 1963 jusqu'en janvier 1965, avec une interruption de 1 mois 1/2. Il a donc duré 16 mois. Il a comporté constamment de l'Isoniazide à des doses variables, l'acide para amino salicylique n'y étant associé que les 6 premiers mois.

La pâleur et l'altération de l'état général apparaissent à partir du 5e mois de traitement, l'anémie n'est véritablement chiffrée qu'en août 64, c'est-à dire après 11 mois de traitement (hospitalisation à cette époque juste après la période d'arrêt provisoire de l'Isoniazide). Le traitement est ensuite repris 5 mois, puis arrêté définitivement.

Deux cas d'érythroblastopénie liées à la prise d'Izoniazide ont déjà été publiés dans la littérature. Ce médicament a été aussi rendu responsable de l'apparition de facteurs antinucléaires, fait que l'on observe aussi dans cette observation. La survenue de ces deux incidents thérapeutiques (auxquels s'ajoute peut-être l'hépatite) évoque un mécanisme commun de toxicité ou un terrain récepteur particulier. Le rapport entre cette "intoxication" et la leucémie ultérieure est plus difficile à établir.

L'installation progressive de la leucémie est assez particulière. La lenteur du processus est bien mise en évidence par les biopsies médullaires successives :

1ère BM : moelle semi-normale, semi-aplasique
2ème BM : moelle normale
3ème BM : moelle d'infiltration partielle
4ème BM : moelle totalement infiltrée (à 6 mois de distance de la première biopsie).

Une petite réaction plasmocytaire est notée en permanence. Il s'agit d'un tableau bien différent des cas précédents : pas de polynucléose ni de myélémie, absence de transition entre les cellules blastiques (dont la différentiation myéloblastique est probable en cytochimie) et les formes mûres de la lignée granuleuse.

Les résultats de l'autopsie sont également bien différents du cas précédent : nulle part, on ne trouve d'infiltration leucémique, et la moelle est aplasique. La durée d'application du traitement a été identique ; le décès est dû aussi à un accident hémorragique.

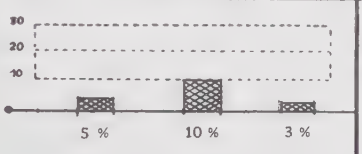
CAS N° 9	SEXE : F	AGE : 68	GROUPE SANGUIN : 0 pos.

ANTECEDENTS PERSONNELS NOTABLES : - Appendicectomie
- Métrorragies - Ulcères variqueux

EVOLUTION HEMATOLOGIQUE

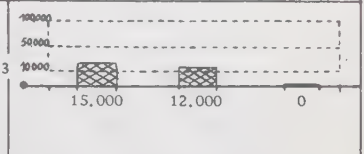
MOELLE

PERIODES	INITIALE	INTER-MEDIAIRE	TERMINALE
ERYTHROBLASTES N = 10 à 30 %	5 %	10 %	3 %
ELEMENTS GRANULEUX N = 45 - 75 %	74 %	59 %	40 %
MEGACARYOCYTES	+	++	↘
CELLULES JEUNES N = 0 - 12 %	21 %	29 %	52 %



SANG

PERIODES	INITIALE	INTER-MEDIAIRE	TERMINALE
RETICULOCYTES N=10 - 100.000/mm3	15.000	12.000	0
LEUCOCYTES (Poly et mononucléés N=4 - 10.000/mm3	5400	4800	3800
PLAQUETTES N=2 à 400.000/mm3	240.000	210.000	25.000
CELLULES JEUNES N = 0 %	0 %	0 %	22 %



ETUDES ISOTOPIQUES

% INCORPORATION Fe 59
1/2 VIE HEMATIES Cr 51 : Ininterprétable

FAITS BIOLOGIQUES MARQUANTS

- Test de Coombs passagèrement ⊕
- Hyper γ modérée (19g) sans paraprotéine
- Facteurs antinucléaires 1/500 .

HISTOLOGIE :
- Moelle pauvre
- Moelle normale
- Moelle partiellement hémoblastique
- Leucémie aigue

TRAITEMENTS APPLIQUES :
- fer, vitamines
- Plaquenil
- Chimiothérapie (CY-MGAG+6 MP) + prednisone

TRAITEMENTS EFFICACES : Transfusions

DIAGNOSTIC PROBABLE : Leucémie Aigue myéloblastique

DUREE : 27 mois

CAS N° 10 -

Madame Eugénie C... - née le 11 octobre 1897.

ANTECEDENTS - Thyroïdectomie subtotale à 51 ans pour goître nodulaire. Hystérectomie à 51 ans pour prolapsus (Conservation des annexes). Ablation du col restant à 65 ans à l'occasion d'une reprise chirurgicale pour récidive du prolapsus. Phlébite à 67 ans

ANTECEDENTS FAMILIAUX - Pas de notion d'anémie familiale ou d'ictère. Un fils décédé de leucémie aiguë à l'âge de 2 ans.

TOXIQUES EVENTUELS - Eczéma à la lessive.

HISTOIRE CLINIQUE - En janvier 1965, à l'âge de 67 ans, survenue d'un ictère (Hépatite virale probable) ayant duré trois mois en tout.

On découvre à cette occasion une anémie qui va persister par la suite et s'aggraver. Plusieurs hospitalisations seront nécessaires à Alençon (Service du Dr Roger) au cours desquelles cette anémie sera compensée par des transfusions de sang. De ces séjours on sait que l'anémie était intense (800.000 G.R. par mm3) qu'elle n'a jamais été hypochrome, qu'il n'y avait pas de signes de régénération, que la formule blanche était normale et qu'il n'y avait pas de signes hémorragiques.

De nombreuses radiographies ont été faites à la recherche d'une étiologie. Clichés digestifs, U.I.V., clichés du squelette, tous ces examens étaient normaux ainsi que la rectoscopie.

En juin 1966, Madame C... est hospitalisée à St Louis dans le Service du Pr Jean Bernard.

EXAMEN CLINIQUE - Apyrexie, absence de signes généraux notables en dehors de l'asthénie. Le foie, la rate, les ganglions ne sont pas hypertrophiés. Le coeur est normal. On retrouve en avant de la trachée ce qui semble correspondre à un petit kyste thyroïdien

INVESTIGATIONS COMPLEMENTAIRES -

Hémogramme : 3.400.000 G.R./mm3, V.G. 0,98, hb 11,25 G/100 ml Réticulocytes : 3,5 par mm3. G.B. 5.000/mm3 (75 % de polynucléaires neutrophiles, 21 % de lymphocytes, 4% monocytes). Plaquettes 400.000/mm3.

Myélogramme iliaque : richesse normale - érythroblastes 1 % (acidophiles) série granuleuse 90 % (myéloblastes 2 %, promyélocytes 9 %, myélocytes neutrophiles 22 %, métamyélocytes neutrophiles 25 %, polynucléaires neutrophiles 32 %). Lymphocytes 6 %, Plasmocytes 1 %, Hémoblastes indifférenciés 2 %, Mégacaryocytes normaux. On signale sur le compte rendu la présence de cellules réticulaires.

Biopsie de Moelle (Dr Ripault) :

- charpente osseuse normale
- moelle pauvre, infiltrée d'oedème
- éléments myéloïdes normaux mêlés de lymphocytes

Conclusion : hypoplasie médullaire non spécifique.

Etude isotopique : incorporation du fer 59 : 0 %, érythroblastopénie

totale telle qu'on en observe dans les tumeurs thymiques.

La durée de vie des hématies marquées au chrome 51 étudiée parallèlement en iso transfusion, est de 29 jours.

Fer sérique : 215 gammas/100 ml, Sidérophylline saturée à 100 %. Bilirubinémie totale 6 mg/l. Test de Coombs direct positif avec antiglobuline de type gamma G et gamma M. Cette positivité du test de Coombs sera retrouvée de mai à juillet 66 avec des globulines polyvalentes. La réaction sera douteuse en juillet, puis totalement négative en septembre et octobre 1966.

Recherche d'une tumeur thymique : sur les radiographies du thorax, existe une discrète réaction pleurale de la base droite. De profil, en avant et en haut de la région cardiaque une opacité vaguement arrondie qui pourrait correspondre à une ombre thymique. Mais les tomographies qui seront faites ultérieurement ne semblent pas suffisamment évocatrices pour justifier une intervention exploratrice.

Recherche d'un épithélioma : Radiographies du colon, de l'appareil urinaire et rectoscopie normales. L'estomac (il existe des épigastralgies) est radiologiquement suspect et sera revu ultérieurement.

Autres investigations : V.S. 8-20, taux de protides, 74 G/l, (albumine 41, globulines 33 dont alpha 1 : 3, alpha 2 : 6,5, béta : 8,5 et gamma 15 G/l). Immunoélectrophorèse normale. Il existe une faible positivité lors de la recherche des anticorps anti nucléaires avec un aspect homogène et cerclé des noyaux observés lorsque le sérum est examiné non dilué. Pas de cellules de Hargraves. La recherche d'anti-corps anti-estomac par immunofluorescence est négative. La recherche d'anti-corps anti-thyroglobuline est négative (hémagglutination passive).

L'urée sanguine est à 0,25 G/l. Clearance de l'urée 52 ml/mn, élimination de la PSP 55 % - protéinurie : absente ou sous forme de traces. Compte d'Addis : 1.360 hématies minute, 4.480 leucocytes minute. Glycémie 1,15 G/l. Fibrinémie 3,10 G/l. Etude de l'hémostase normale.

EVOLUTION - A la fin de cette hospitalisation, on tente un traitement par la corticothérapie à fortes doses qui sera faite sous forme de Prednisone (2 mg par kg et par 24 heures) entre le 19 juillet et le 18 août 1966, puis à doses dégressives. Sous l'influence de cette thérapeutique, le taux des réticulocytes augmente (0,1 à 2,8 %), les transfusions ne sont plus nécessaires. On n'a malheureusement pas de myélogramme à cette date. En septembre 1966 Madame C... est de nouveau hospitalisée.

Elle reçoit alors 40 mg de Prednisone par 24 heures. L'hb est à 15,75 g/100 ml, alors qu'elle n'a pas été transfusée depuis 1 mois. Les réticulocytes sont à 100.000 par mm3. Les G.B. à 8.200 par mm3 (86 % de polynucléaires neutrophiles, 11 % de lymphocytes, 3 % de monocytes) les plaquettes sont à 180.000 par mm3.

Myélogramme : Erythroblastes 37 % sans anomalies de maturation, (2 proérythroblastes, 2 érythroblastes basophiles. 11 polychromatophiles, 22 acidophiles) granuleux 53 % (myéloblastes 3, promyélocytes 3, myélocytes 7, métamyélocytes 18, polynucléaires neutrophiles 22) lymphocytes 10 %, Mégacaryocytes normaux.

La densité de cette moelle est normale mais elle est signalée comme très graisseuse.

En biopsie (Dr Ripault) :
- charpente osseuse normale

- moelle pauvre
- les 3 lignées myéloïdes normales sont diminuées en nombre
- importante surcharge hémosidérinique

Conclusion : hypoplasie non spécifique.

A l'occasion d'une nouvelle hospitalisation sont refaits les clichés gastriques : ils montrent une image lacunaire sur la partie horizontale de la petite courbure correspondant probablement à un néoplasme infiltrant de l'angle. Une gastroscopie confirme cette éventualité, sous forme d'un gros bourgeon dont "la nature néoplasique ne fait aucun doute". (Dr Gaussen).

A signaler qu'à cette époque, le test de Coombs est négatif, l'électrophorèse montre une diminution du taux des protides par rapport aux examens précédents et une hypogammaglobulinémie (6,5 g/l). Ces signes vont s'accentuer en octobre 1966 où l'on retrouve seulement 60 G/l de protides, avec 3,5 G de gamma globulines. A signaler enfin qu'une nouvelle étude de l'incorporation du fer 59 montre cette fois-ci une utilisation par l'os de 86 % du fer radioactif. "Récupération d'aplasie avec érythropoïèse excessive et désordonnée."

Une gastrectomie de type Péan est faite le 2 novembre 1966 dans le Service du Pr Mialaret. Dans la région prépylorique existe une surélévation de la muqueuse formant deux tumeurs séparées l'une de l'autre par la zone en regard de la petite courbure. Elles ont 3 cm de diamètre chacune. L'examen histologique (Dr Ripault) montre "tous les intermédiaires entre l'hyperplasie épithéliale sans caractère cytologique de malignité et l'épithélioma vrai commençant à envahir la sous muqueuse. Il s'agit d'un adénocarcinome gastrique bien différencié. On ne note aucune métastase ganglionnaire".

Suites opératoires : bonnes. Le test de Coombs reste négatif. Les protides un peu bas (53 G/l) avec 4 G seulement de gamma globulines. La Prednisone est arrêtée le 15 novembre et Madame C... sort du service sans traitement. Le dernier hémogramme datant du 16 novembre montre 14 G d'Hb/100 ml, 25.000 réticulocytes par mm3, 8.800 G.B. (formule normale) 320.000 plaquettes / mm3. En mars 1967, elle est hospitalisée de nouveau à Alençon. L'anémie est réapparue dès le mois de janvier. Elle s'accompagne de fièvre et de signes d'infection broncho-pulmonaires. Mme C... est de nouveau hospitalisée en mai 1967.

L'examen est pratiquement inchangé depuis la dernière hospitalisation. Foie et rate ne sont pas palpables. Les radiographies du thorax ne montrent rien d'anormal.

Hémogramme : Hb 8,5 g/100 ml, Réticulocytes 0, 9.200 G.B./mm3 (74 % polynucléaires neutrophiles, 1 % polynucléaires éosinophiles, 19 % lymphocytes, 9 % monocytes, 2 % myélocytes neutrophiles) 420.000 plaquettes/mm3.

Myélogramme sternal : densité moyenne. Cellules réticulaires 1 %, érythroblastes 2 % (polychromatophiles 1 %, acidophiles 1 %) granuleux 95 % (myéloblastes 0, promyélocytes 4 %, myélocytes 10 %, métamyélocytes 31 %, polynucléaires neutrophiles 50 %). Lymphocytes 2 %. Mégacaryocytes présents.

Le taux de protides est toujours bas (55 g/l) avec une hypo gamma globulinémie (Albumine 36 g, Globulines 19 g dont alpha 1 : 2,5 - alpha 2 : 6 - béta: 6,5 et gamma : 4 g/l).

Un dosage d'érythropoïétine a été fait par le Pr Ag. Boivin : "La technique utilisée, pour ce dosage, a été comme d'habitude celle de l'incorporation du radio fer dans les hématies chez la souris rendue polyglobulique par transfusions. L'incorporation moyenne observée après injection de sérum du malade est de $9 \pm 1,2$ % alors que le lot témoin injecté avec le sérum normal a une incorporation de $0,75 \pm 0,12$ %. Il y a donc une augmentation importante du taux d'érythropoïétine circulante."

Etant donné son efficacité antérieure, on décide de reprendre la corti-

CAS N° 10	SEXE : F	AGE : 67	GROUPE SANGUIN : 0 pos.

ANTECEDENTS PERSONNELS NOTABLES : - Thyroïdectomie subtotale (goître)
- Hystérectomie subtotale puis totale (prolapsus)

EVOLUTION HEMATOLOGIQUE

MOELLE

PERIODES	INITIALE	INTER-MEDIAIRE	TERMINALE
ERYTHROBLASTES N = 10 à 30 %	1 %	37 % (prednisone)	2 %
ELEMENTS GRANULEUX N = 45 - 75 %	90 %	53 %	95 %
MEGACARYOCYTES	+	+	+
CELLULES JEUNES N = 0 - 12 %	13 %	6 %	4 %

SANG

PERIODES	INITIALE	INTER-MEDIAIRE	TERMINALE
RETICULOCYTES N=10 - 100.000/mm3	3, 5	100.000 (prednisone)	0
LEUCOCYTES (Poly et mononucléés N=4 - 10.000/mm3	5000	8200	9200
PLAQUETTES N=2 à 400.000/mm3	400.000	180.000	420.000
CELLULES JEUNES N = 0 %	0 %	0 %	0 %

% INCORPORATION Fe 59 : 0 % — 86 % (après corticothérapie)
1/2 VIE HEMATIES Cr 51 : 29 j.

ETUDES ISOTOPIQUES

- Coombs positif
- hypo-gamma globulinémie (3, 5 g/l
- ANF faiblement ⊕

FAITS BIOLOGIQUES MARQUANTS

HISTOLOGIE : hypoplasie médullaire non spécifique (y compris en période de régénération)

TRAITEMENTS APPLIQUES : corticothérapie, gastrectomie (adéno cancer)

TRAITEMENTS EFFICACES : prednisone (2 mg/kg/24 heures)
- Rémission de 5 mois
- Rémission partielle de la rechute

DIAGNOSTIC PROBABLE : Erythroblastopénie + Cancer

DUREE : 2 ANS + 8 MOIS

cothérapie, donnée à la dose de 1,5 mg/kg, puis dans un 2e temps 2 mg/kg/24 heures.

Mais le taux des érythroblastes et des réticulocytes demeure cette fois ci rigoureusement inchangé.

Cependant, il semble qu'on ait obtenu une stabilisation du taux d'hémoglobine jusqu'au 20 août 1967, où elle est décédée brutalement d'hématémèse.

Il n'y a pas eu d'AUTOPSIE.

A noter au cours de la dernière hospitalisation :

- des radiographies d'estomac montrant un bon fonctionnement de la bouche d'anastomose et pas d'image de lésion sur le moignon résiduel.

- Une étude de la durée de vie des polynucléaires marqués, dont la cinétique est pratiquement normale.

RESUME

Erythroblastopénie quasi totale, découverte chez une femme de 67 ans au décours d'un ictère d'origine vraisemblablement virale. Pas de notion de toxiques (en dehors d'un eczéma aux produits de lessive), ni d'anémie familiale (1 des 2 fils de la malade est décédé à 2 ans 1/2 de leucémie aiguë).

Test de Coombs + de type mixte, présence d'anticorps antinucléaires à taux faible. Hypogammaglobulinémie importante, d'installation progressive.

Action spectaculaire mais provisoire de la corticothérapie (2 mg/kg/jour) : réapparition des érythroblastes qui persisteront environ 4 mois. Le test de Coombs est ensuite constamment négatif.

Découverte d'un petit adénocarcinome gastrique qui est enlevé par gastrectomie en novembre 1966. Pas de métastases ganglionnaires.

L'intervention n'est suivie d'aucune amélioration puisque l'anémie réapparaît 2 mois après. L'hypo γ globulinémie et l'anérythroblastose sont retrouvées inchangées en mai 67. Un 2e essai de corticothérapie est alors inefficace.

Le décès a lieu après 2 ans et 8 mois d'évolution à l'occasion d'une hématémèse.

DISCUSSION -

L'érythroblastopénie ne fait aucun doute. Pas plus que la "rémission" après corticothérapie qui, si elle est peu apparente morphologiquement (moelle pauvre en biopsie et pas de frottis à cette époque) est incontestable sur le plan fonctionnel puisqu'une étude isotopique montre une incorporation de 86 % du fer radioactif au niveau de l'os.

Ce traitement semble bien avoir provoqué aussi la négativation du test de Coombs. Il devient inefficace par la suite.

La découverte d'un petit cancer gastrique, pose le problème du rapport entre les 2 affections :

- leur chronologie réciproque est difficile à établir : le cancer est petit, l'érythroblastopénie récente. Ils ont pu apparaître en même temps ;

- leurs relations sont hypothétiques : des métastases semblent exclues

par les ponctions multiples et les 2 biopsies de moelle. L'ablation chirurgicale du cancer ne provoque pas de rémission de l'érythroblastopénie.

CAS N° 11 -

Monsieur Kisag M... - né le 14 février 1913

ANTECEDENTS - A 36 ans, tuberculose apicale gauche traitée par Streptomycine. Entre 45 et 51 ans plusieurs accès de tachycardie paroxystique. Les antécédents les plus importants sont digestifs : Rectorragies se reproduisant à plusieurs reprises entre 39 et 51 ans.

A 46 ans, installation de douleurs épigastriques de type ulcéreux, remplacées après quelques mois par une "pesanteur" gastrique post prandiale. Les radiographies d'estomac n'auraient montré que des signes de gastrite.

A 49 ans, survenue d'un melœna après plusieurs jours de constipation. Des clichés faits à New-York montrent un petit ulcère du bulbe. Le traitement comporte des sels de Bismuth et des dérivés de l'atropine. Quelques vagues douleurs réapparaîtront un an après.

ANTECEDENTS FAMILIAUX - rien de particulier.

TOXIQUES EVENTUELS - Inconnus

HISTOIRE CLINIQUE - Lorsqu'apparaîssent les premiers signes d'anémie (pâleur, asthénie), Monsieur M... est d'abord envoyé en Consultation au Pr Léger avec la suspicion d'un saignement digestif. Il subit de nouveaux clichés d'estomac et une spléno-portographie. Sur la vue d'un bulbe déformé par une niche, on lui propose une intervention qu'il refuse et les transfusions permettent de corriger transitoirement l'anémie. Lorsqu'elle réapparaît sans saignement décelable, il est orienté vers les hématologistes. A noter qu'un premier myélogramme fait en mai 1964, ne comporte que 3 % d'érythroblastes.

Un traitement par de petites doses de Prednisone et d'hormones mâles ne donne aucun résultat.

En septembre 1964, Monsieur M... est hospitalisé dans le Service du Pr Jean Bernard.

EXAMEN CLINIQUE - L'état général est bon en dehors de l'anémie. La température est à 37. Il n'y a pas d'amaigrissement, pas d'hypertrophie des organes hématopoïétiques. Le reste de l'examen est normal.

INVESTIGATIONS COMPLEMENTAIRES -

Hémogramme : 2.400.000 par mm3. hb 6 g/100ml, hypochromie discrète, réticulocytes 0. G.B. 3.200/mm3 (polynucléaires neutrophiles 55 %, éosinophiles 5 %, basophiles 2 %, lymphocytes 33 %, monocytes 5 %) Plaquettes 250.000/mm3.

Myélogramme : densité pauvre : érythroblastes 8 % (basophiles 2, polychromatophiles 2, acidophiles 4) granuleux 51 % (promyélocytes 9, myélocytes 10

métamyélocytes 8, polynucléaires neutrophiles 20, éléments éosinophiles 4), lymphocytes 44 %, hémoblastes indifférentiés 1 %. Mégacaryocytes très rares. Pas de biopsie médullaire ni d'étude isotopique à cette époque.

Fer sérique : 215 gammas/100 ml, sidérophylline saturée à 100 %,

Bilirubinémie 6,5 mg par litre dont 3 mg de bilirubine benzeno extractible.

Test de Coombs négatif.

Par ailleurs, protides 70 g/l (albumine 31,5 , globulines 38,5, alpha 1 : 3 - alpha 2 : 8 - béta : 10,5 et gamma 17 G). Cholestérol total : 2,15 G/l. Transaminases SGPT 200 U.F. Tests de floculation normaux. Etude de l'hémostase : Diminution du complexe VII (38 %). Urée sanguine 0,38 g/l, urée urinaire 18,75 G/24 h, Glycémie 0,85 G/l. B.W. négatif, F.O. : une hémorragie isolée. Compte d'Addis normal. Pas de protéinurie.

EVOLUTION - A la suite de ce premier séjour, on décide de commencer un traitement par les androgènes dont les résultats seront peu encourageants.

Les transfusions doivent être répétées à raison de 2 à 3 par mois. Une nouvelle hospitalisation a lieu en novembre 1965. Elle est motivée par la réapparition des rectorragies quelques mois auparavant. Un premier diagnostic d'hémorroïdes ayant été porté, des injections sclérosantes ont été faites sans résultats. En rectoscopie (Dr Jacquelin) "il semble exister au dessus de la jonction recto-sigmoïdienne, une sorte de masse molle et fuyante qui donne l'impression de polype ou de tumeur villeuse". Ce nouveau séjour doit permettre un diagnostic plus précis.

Il y a eu un amaigrissement de 9 kgs depuis septembre 1964. La température est à 37°5, le foie et la rate sont hypertrophiés. Le reste de l'examen est normal, y compris le toucher rectal.

Une deuxième rectoscopie (Dr Paugam) confirme l'impression de la première et permet une biopsie. Il s'agit d'un "épithélioma glandulaire bien différencié". (Dr Ripault).

Les signes hématologiques n'ont pas beaucoup évolué. Les G.R. sont à 2.000.000 par mm3 - l'hémoglobine à 16,5 G, réticulocytes 0, G.B. à 2.200 par mm3 (53 % de polynucléaires neutrophiles, 3 % d'éosinophiles, 32 % de lymphocytes, 12 % de monocytes). Les plaquettes sont à 240.000 par mm3. La moelle est pauvre : érythroblastes 0 %, granuleux 65 %, lymphocytes 30 %, plasmocytes 1 %, hémoblastes indifférenciés 4 %. Présence de Mégacaryocytes. Phosphatases alcalines leucocytaires 281.

Biopsie de moelle (Dr Ripault) -
- charpente osseuse normale - Pas de fibrose - Importante surcharge hémosidérinique
- hypoplasie de la lignée granuleuse et aplasie de la lignée rouge
- les mégacaryocytes sont par contre normaux
- pas d'image de métastase

Conclusion : hypoplasie médullaire respectant la lignée mégacaryocytaire et prédominant sur la lignée rouge.

Etude isotopique : absence d'incorporation globulaire du fer 59. Trouble purement quantitatif de l'érythropoïese. Erythroblastopénie totale.

Le fer sérique est alors à 380 gammas/100 ml ; il existe un iso-anticorps antikell et des antileucocytes. La bilirubinémie est à 13 mg/l dont 7 mg de bilirubine benzéno extractible. Pas d'anomalies du Thymus sur les radiographies du thorax.

Le lavement baryté montre une lacune immuable d'un cliché à l'autre en situation marginale interne au dessus de la charnière rectosigmoïdienne. Le

malade, confié au Pr Léger, est opéré le 3 Décembre 1965 : "la tumeur est bien limitée, adhérant seulement en une zone très limitée à la paroi intestinale. Une résection du sigmoïde est faite, suivie d'anastomose termino terminale. Il n'y a pas de métastase hépatique décelable."

L'étude anatomo pathologique a été faite par le Dr Lemaigre : "A l'examen macroscopique la jonction rectosigmoïdienne est occupée par une tumeur en chou-fleur présentant un aspect polypoïde à base d'implantation large. Histologiquement : prolifération tumorale maligne qui végète en surface et infiltre largement la paroi jusqu'au méso. Cette prolifération tumorale est constituée de tubes glandulaires bien différenciés ou de formations polyadénoïdes. Les cellules tumorales montrent de fréquentes anomalies nucléaires et des monstruosités. Le stroma est assez peu abondant et il est infiltré de cellules inflammatoires. Il s'agit donc d'un adénocarcinome rectosigmoïdien bien différencié, de type lieberkühnien. 7 ganglions lymphatiques ont été prélevés dans le méso : l'un d'eux est occupé par une large métastase de même type que la tumeur recto-sigmoïdienne".

Les signes hématologiques ne paraissent pas modifiés par l'intervention. L'érythroblastopénie persiste, les transfusions sont toujours nécessaires, au rythme de 3 par mois environ. A partir de septembre 1966, on tente un traitement par la Noréthandrolone (30 mg par 24 heures) et la Desferrioxamine. Un essai de corticothérapie a dû être arrêté en raison de l'ulcère du bulbe.

Une nouvelle hospitalisation a lieu en Février 1967 :

Monsieur M... reçoit maintenant depuis 5 mois 1/2 des androgènes. L'effet thérapeutique paraît inexistant. Les transfusions deviennent difficiles en raison de la présence des iso-anticorps.

Il existe une hémochromatose manifeste, dont témoignent le teint, le gros foie (15 cm, lisse, régulier), le dosage de la sidérémie (400 gammas/100 ml) l'existence d'un diabète que l'on doit équilibrer par l'Insuline, l'apparition d'un bloc béta - gamma à l'électrophorèse des protides.

L'hémogramme montre 2.580.000 globules rouges par mm3, hémoglobine : 6,50 g/100 ml, valeur globulaire 0,71. Il existe une forte anisocytose, une hypochromie, une poïkilocytose. Les réticulocytes sont à 250 par mm3. Globules blancs : 6.800 par mm3 (polynucléaires neutrophiles : 60 %, éosinophiles : 8 %, basophiles : 2 %, lymphocytes : 18 %, monocytes : 11 %, métamyélocytes neutrophiles 1 %.) Plaquettes : 125.000 par mm3.

Myélogramme sternal (densité pauvre) ; 2 % d'érythroblastes, 84 % de granuleux (3 % myéloblastes, 2 % promyélocytes, 15 % myélocytes neutrophiles, 12 % métamyélocytes neutrophiles, 43 % polynucléaires neutrophiles, 9 % éléments éosinophiles), 12 % de lymphocytes, 2 % de plasmocytes, Mégacaryocytes : présents.

Il n'y a pas eu de nouvelle biopsie médullaire.

L'existence à l'examen clinique de ganglions jugulo-carotidiens bilatéraux symétriques, de ganglions sus-claviculaires dans lesquels on retrouve cytologiquement des amas de cellules néoplasiques, l'existence d'une constipation récente, amènent à penser à une récidive locale de son cancer rectal ayant donné lieu à de multiples métastases. De nouveaux clichés du colon, montrent un aspect tubulé du colon gauche et du sigmoïde, probablement plus en rapport avec des séquelles de l'intervention, qu'avec une récidive (Dr Bismuth).

Un traitement par la 5-Fluoro-Uracyle à raison de 1 gr par 24 heures est débuté le 28 Février 1967 et sera arrêté au bout de 10 gr. Il semble qu'ainsi le volume des adénopathies sus-claviculaires ait notablement régressé.

Monsieur M... sort du Service le 11 Mars après 8 transfusions et avec 10 g/100 cc d'hémoglobine. Le chiffre de globules blancs et de plaquettes est pratiquement identique à celui de l'entrée. L'existence d'un syndrome métas-

tatique certain rend cependant le pronostic très défavorable.

On apprend peu de temps après que Mr M... est décédé le 29.4.1967 (circonstances exactes non précisées).

Il n'y a pas eu d'AUTOPSIE.

RESUME -

Erythroblastopénie très profonde chez un homme de 51 ans, ayant dans ses antécédents, un ulcère du bulbe et des rectorragies.

Il semble que l'exploration du rectum n'ait rien montré d'anormal jusqu'à un an après le début de l'hémopathie, où l'on découvre alors un adénocarcinome rectal bien différencié dont on fait l'ablation.

Aucune modification hématologique ne suit l'intervention.

Apparition progressive de métastases ganglionnaires et décès 18 mois après (36 mois après la découverte de l'érythroblastopénie).

DISCUSSION -

La chronologie des faits ne peut être établie formellement entre l'érythroblastopénie et le cancer : des rectorragies existaient depuis 12 ans, mais les explorations digestives étaient restées négatives, jusqu'au moment de la découverte du cancer (dégénérescence sur un polype ?).

L'érythroblastopénie existe à cette époque depuis plus d'un an. Elle ne disparaît pas après ablation de la tumeur. Il n'y a pas de métastases médullaires.

Dans ces conditions, la relation entre les deux syndromes ne peut être affirmée avec certitude.

CAS N° 12 -

Madame Suzanne P... - née le 17 octobre 1903

ANTECEDENTS - Pas d'antécédents pathologiques notables.

ANTECEDENTS FAMILIAUX ET TOXIQUES EVENTUELS : non signalés

HISTOIRE CLINIQUE - A partir du mois de mai 1964, à l'âge de 60 ans, apparition de pâleur, d'asthénie, d'amaigrissement.

Une première hospitalisation a lieu en Juillet 1964 dans le Service du Dr Geffroy à Rouen.

Seuls signes retrouvés à l'examen : des adénopathies axillaires bilatérales fermes, indolores, quelques adénopathies inguinales. On palpe la rate juste sous le rebord costal.

Examens complémentaires : G.R. 2.350.000 par mm3, Vg 1,04, G.B. 3.800 par mm3 (dont 78 % de polynucléaires neutrophiles) plaquettes 190.000 par mm3. Fer sérique 200 gammas/100 ml. Sidérophylline saturée à 100 %, (on ignore si ce dosage a été fait avant ou après transfusion). Myélogramme : érythroblastes 2 %, lymphocytes 51 %. Résistance globulaire normale. Bilan hépatique normal en dehors d'une augmentation des gamma globulines à l'électrophorèse.

CAS N° 11	SEXE : M	AGE : 51	GROUPE SANGUIN : A pos.

ANTECEDENTS PERSONNELS NOTABLES :
- ϕ apicale traitée par streptomycine
- Ulcère du bulbe
- rectorragies dans les 12 années précédentes

EVOLUTION HEMATOLOGIQUE

MOELLE

PERIODES	INITIALE	INTER-MEDIAIRE	TERMINALE
ERYTHROBLASTES N = 10 à 30 %	8 %	0 %	2 %
ELEMENTS GRANULEUX N = 45 - 75 %	55 %	65 %	84 %
MEGACARYOCYTES	+	+	+
CELLULES JEUNES N = 0 - 12 %	10 %	7 %	5 %

SANG

PERIODES	INITIALE	INTER-MEDIAIRE	TERMINALE
RETICULOCYTES N=10 - 100.000/mm3	0	0	250
LEUCOCYTES (Poly et mononucléés N=4 - 10.000/mm3	3200	2200	6800
PLAQUETTES N=2 à 400.000/mm3	380.000	240.000	150.000
CELLULES JEUNES N = 0 %	0 %	0 %	0 %

% INCORPORATION Fe 59 : 0 %
1/2 VIE HEMATIES Cr 51

ETUDES ISOTOPIQUES

FAITS BIOLOGIQUES MARQUANTS
- Test de Coombs négatif
- apparition d'un bloc B Y (hémochromatose)
- Iso immunisation antikell + antileucocytes

HISTOLOGIE :
- charpente osseuse normale, pas de fibrose, nombreux dépôts hémosidériniques
- Aplasie rouge, hypoplasie granuleuse; Mégacaryocytes Normaux
- Pas d'image de métastases

TRAITEMENTS APPLIQUES :
- prednisone à doses modérées
- Androgènes 30 mg/24h/6 mois (noréthandrolone)
- Ablation d'un cancer rectal

TRAITEMENTS EFFICACES : Transfussions, 5 FU (sur adénopathies)

DIAGNOSTIC PROBABLE : Erythroblastopénie + cancer

DUREE : 37 mois

Recherche de sang dans les selles négative à trois reprises. Sur la radiographie des poumons : déviation trachéale droite, comblement du cul de sac diaphragmatique gauche - radiographies de l'estomac normales.

Madame P... est transfusée. Elle reçoit du fer et de la vitamine B 12. Elle refuse une biopsie ganglionnaire. En octobre 1964, nouvelle hospitalisation à Rouen dans le Service du Dr Greze. Les G.R. sont à 1.350.000 par mm3. Les G.B. à 4.200, les plaquettes à 120.000 par mm3. La moelle est notée comme "pauvre", la V.S. à 110-160. L'électrophorèse donne les pourcentages suivants : albumine 45 %, globuline 55 %, alpha 1 : 3,2 - alpha 2 : 6,3 - béta : 12 - gamma 33,5 % (on ignore le chiffre des protides).

L'urée est à 0,50 g/l. Le compte d'Addis à 4.000 hématies et 21.000 leucocytes minute. Les lipides sont à 8,76 g/l. Une biopsie ganglionnaire (axillaire) ne permet pas de diagnostic formel. "Hyperplasie lymphoïde - Aspect d'adénite subaiguë" (Pr Laumonnier) [x].

Madame P... est de nouveau transfusée mais l'anémie va réapparaître et en Janvier 1965 elle est hospitalisée dans le Service du Pr J. Bernard.

EXAMEN CLINIQUE - A l'entrée, malade apyrétique, en bon état général, sans syndrome hémorragique. Le foie et la rate ne sont pas palpables. On retrouve des adénopathies axillaires droites et inguinales gauches. Le reste de l'examen est normal.

INVESTIGATIONS COMPLEMENTAIRES -

Hémogramme : G.R. 3.400.000 par mm3 - Hb 11,5 G/100 ml, V.G. 0,99. Réticulocytes : 12.000 par mm3. G.B. 3.000 par mm3 (polynucléaires neutrophiles 58 %, éosinophiles 2 %, basophiles 1 %, lymphocytes 34 %, monocytes 5 %) Plaquettes 200.000 par mm3.

Myélogramme iliaque : érythroblastes 5 % (pro érythroblastes 4 %, érythroblastes basophiles 1 %) Granuleux 70 % (myéloblastes 4 %, promyélocytes 2 %, myélocytes neutrophiles 12 %, métamyélocytes neutrophiles 14 %, polynucléaires neutrophiles 37 %, éléments éosinophiles 1 %) lymphocytes 14 %, plasmocytes 2 %, hémoblastes indifférenciés 9 %, Mégacaryocytes présents.

Un deuxième myélogramme fait dans un secteur médullaire différent, donne des résultats un peu dissemblables : la moelle est de richesse inférieure à la normale, les érythroblastes sont à 0 %, les granuleux à 44 % (dont 1 % promyélocytes, 9 % myélocytes neutrophiles, 16 % métamyélocytes neutrophiles, 16 % polynucléaires neutrophiles, 2 % éléments éosinophiles). Lymphocytes 18 %, monocytes 2 %, histiocytes 2 %, plasmocytes 2 %, hémoblastes indifférenciés 32 %. La cytochimie faite sur ces éléments blastiques ne montre pas de réaction caractéristique.

Biopsie médullaire : (Dr Ripault)
- charpente osseuse normale - absence de fibrose
- densité myéloïde augmentée - augmentation des éléments immatures et des plasmocytes
- pas d'image de métastases ni de leucose aiguë
- plusieurs nodules constitués d'amas lymphocytaires au sein desquels existent des éléments plus jeunes : lymphoblastes ou cellules réticulaires.

Un tel aspect évoque une hémopathie maligne.

---

[x] Nous remercions le Pr Laumonnier d'avoir bien voulu nous envoyer des lames concernant ce prélèvement histologique.

La coloration de Vilder met en évidence une densification importante du réseau réticulinique. Conclusion : hémopathie maligne, double prolifération réticulo-histiocytaire et lymphocytaire.

Pas d'étude isotopique.

Fer sérique 220 gamma/100 ml, sidérophylline saturée à 79 %, Bilirubinémie 8,5 mg/l dont 3,5 mg de bilirubine benzeno extractible, test de Coombs négatif.

Recherche d'une tumeur thymique : Pas de tumeur visible sur les radiographies du thorax de face, de profil et les tomographies de profil.

Recherche d'un épithélioma : Rien à l'examen clinique. Les recherches radiologiques n'ont comporté dans ce cas que les radiographies digestives faites à Rouen et des radios du squelette qui sont normales (phosphatases alcalines 17 U.K.)

Autres examens : V.S. 35-75, protides 70 g/l (albumine 36,5, globulines 33,5 - alpha 1 : 2,5 - alpha 2 : 1 - béta : 8,5 - gamma 17,5 g/l) Cholestérol total 2 G/l, transaminases 60 U.F., thymol 27 U.V.B.Y., Kunkel zinc 59 U.V.B.Y.

Etude du stercobilinogène fécal : élimination de 31,5 - 17 et 22 mg par 24 heures trois jours de suite.

Immunoélectrophorèse, nette augmentation des IgA et des IgG globulines, sans anomalie des protéines. Glycémie 0,95 g/l, fibrinémie 3,5 g/l, étude de l'hémostase normale.

Elimination de la B.S.P., 7,5 et 6 mg. Urée sanguine 0,65 g/l. clearance de l'urée 40 ml/mn, élimination de la P.S.P. : 40 %, compte d'Addis 2.400 hématies et 13.200 leucocytes minute, protéinurie 0,20 mg/l. Etude cytobactériologique des urines normale.

Test au Latex positif au 1/320ème.

EVOLUTION - Un hémogramme du 4 février 1965 montre pratiquement les mêmes signes : 2.600.000 G.R./mm3. Réticulocytes 26.000 par mm3. G.B. 2.400/mm3 dont 41 % de polynucléaires neutrophiles) plaquettes 200.000 par mm3.

Cette malade est sortie du service sans traitement particulier, et devait être suivie à l'hôpital de Rouen.

Cependant, elle a cessé d'y aller et aucune nouvelle n'a pu être obtenue depuis, quant à son évolution clinique et hématologique. On sait seulement qu'elle est décédée, probablement à son domicile et sans AUTOPSIE.

RESUME

Erythroblastopénie profonde chez une femme de 60 ans, sans antécédents notables, sans notion de toxique, sans anomalie radiologiquement visible de la loge thymique.

Seule la biopsie de moelle permet d'envisager le diagnostic : sarcome peu évolutif à double différentiation : réticulaire et lymphocytaire. Durée d'évolution totale inconnue, supérieure à 6 mois.

DISCUSSION

Il est certain que cette malade était atteinte d'une hémopathie maligne. La biopsie de moelle ne peut être interprétée autrement. Le décès ultérieur, dans les 2 ans suivants, doit probablement lui être imputé. Cepen-

dant, cette hémopathie paraissait très peu évolutive et localisée.

Dans la moelle, elle explique sans doute la petite réaction blastique et plasmocytaire (accompagnée d'une augmentation modérée des gamma-globulines sériques sans para-protéinémie).

Le ganglion axillaire prélevé à Rouen, est d'interprétation très difficile. A certains endroits l'architecture est normale, à d'autres, elle est remaniée et la coloration de la réticuline objective bien cette désorganisation de la structure ganglionnaire. En dépit de sa petite taille, et compte tenu de quelques anomalies cytologiques, il semble bien qu'on puisse y reconnaître a posteriori le début d'une hémopathie maligne.

La constatation d'une petite splénomégalie à Rouen, la ponction ultérieure d'un autre ganglion ramenant 18 % de cellules blastiques, iraient en ce sens.

La malade a malheureusement refusé une lymphographie et toute biopsie ultérieurement.

CAS N° 13 -

Madame Marthe T... - née le 13 Février 1897.

ANTECEDENTS - arthrose - hypertension artérielle découverte plus de 20 ans avant le début de la maladie et traitée pendant plusieurs années par des hypotenseurs mineurs sans toxicité hématologique reconnue.

ANTECEDENTS FAMILIAUX - Rien de particulier

TOXIQUES - Inconnus

HISTOIRE CLINIQUE - Au cours de l'année 1964, apparition progressive d'une asthénie qui devient très importante, d'une pâleur, d'une dyspnée d'effort. En Octobre 1964, à l'âge de 67 ans, un premier hémogramme montre 1.200.000 G.R. par mm3 (11.000 G.B. dont 36 % de lymphocytes).

Le myélogramme montre 6 % d'éléments érythroblastiques, 51 % d'éléments granuleux, 43 % de lymphocytes. Le traitement comporte des transfusions et du fer.

A partir de Novembre 1964, apparaissent en outre des paresthésies du nez qui s'étendent bientôt au pourtour buccal qui paraît cartonné, puis aux paumes des mains et aux plantes des pieds. En janvier 1965, Madame T... est hospitalisée dans le Service du Pr Jean Bernard.

A L'EXAMEN, la température est en permanence entre 37 et 38°. Il existe un subictère, des adénopathies cervicales, mais on ne palpe ni le foie ni la rate. L'examen neurologique montre à cette époque une diminution de la force musculaire aux membres inférieurs (pied tombant), une amyotrophie des mains et une diminution de la sensibilité profonde du membre inférieur droit.

INVESTIGATIONS COMPLEMENTAIRES -

Hémogramme : G.R. 2.000.000 par mm3, Hb 16,25G/100 ml, réticulocytes 0. Anisocytose. G.B. : 13.200 par mm3 (polynucléaires neutrophiles 23 %,

polynucléaires éosinophiles 1 %, lymphocytes 72 %, monocytes 4 %). Plaquettes 220 000 par mm3.

Myélogramme sternal : érythroblastes 2 %, (1 % pro-érythroblastes et 1% érythroblastes basophiles, série granuleuse 22% (promyélocytes 2%, myélocytes neutrophiles 5 %, métamyélocytes neutrophiles 6 %, polynucléaires neutrophiles 8 %, éléments eosinophiles 1%) Lymphocytes 72%, hémoblastes indifférenciés 4 %, présence de Mégacaryocytes.

Biopsie médullaire (Dr Ripault) :
- charpente osseuse normale, absence de fibrose
- moelle riche, faite essentiellement d'une infiltration lymphocytaire diffuse à renforcements nodulaires
- les lignées sanguines sont proportionnellement diminuées, en particulier la lignée rouge. Conclusion : leucémie lymphoïde chronique.

Etude isotopique : incorporation du fer 0 % - Erythroblastopénie totale. L'étude de la durée de vie des hématies marquées au chrome 51, faite parallèlement en isotransfusion, montre une durée de vie diminuée : 11,5 jours.

Fer sérique : 240 gammas/100ml, sidérophylline saturée à 100 %.

Test de Coombs : négatif.

Bilirubinémie : 4 mg/l.

Recherche d'un épithélioma : cliniquement négative (ce fait sera vérifié ultérieurement par l'autopsie)

Recherche d'une tumeur thymique : on retrouve sur les radiographies de profil du thorax, une opacité pré-trachéale ainsi que sur les tomographies. L'anomalie semble siéger dans la loge thymique.

Autres investigations : V.S. 40/80, protidémie 56,5 g/l, électrophorèse : albumine 38,5, globulines 18(dont alpha 1 : 2 - alpha 2 : 4,5 - béta : 5 - gamma 6,5 g/l). Cholestérol total 2,75 G/l, transaminases 25 U.F. Thymol 36 U.V.B.Y. - Kunkel zinc 14. U.V.B.Y. Recherche d'anticorps antinucléaires : faiblement positive dans un sérum non dilué, avec un aspect moucheté des noyaux observés. Réaction de Waaler Rose négative, test au Latex (en tubes) négatif. Recherche d'anti-corps anti-estomac et anti-thyroïdiens négative. (Dr Doniach).

Urée sanguine 0,60 G/l, Clearance de l'urée 61 ml/mn, protéinurie 0,10 g par 24 heures. Cyto-bactériologie urinaire : présence de polynucléaires altérés et d'un entérocoque. Après traitement de cette infection urinaire, le compte d'Addis montre 1800 leucocytes et 20.000 hématies minute.

Fibrinémie 3,6 g/l, glycémie 1,10 G/l, BW négatif, hémostase normale. L.C.R. normal. Ponction ganglionnaire cervicale : frottis lymphocytaire. En cytochimie : les lymphocytes ont l'aspect retrouvé dans les leucémies lymphocytaires chroniques.

Il semble donc bien s'agir d'une leucémie lymphocytaire chronique particulière, par l'importance de l'érythroblastopénie, par la possibilité d'une masse de la région thymique et par les signes neurologiques.

EVOLUTION - L'aggravation de ces derniers fait transférer Madame T... à la Salpétrière dans le Service du Pr Garcin, au mois de Février 1965. Les paresthésies sont devenues très importantes, et la marche est impossible. Le déficit musculaire est nettement à prédominance distale, il frappe symétriquement les quatre membres, s'accompagne d'une amyotrophie intense, également symétrique, des régions déficitaires. Les paresthésies sont localisées au

territoire du trijumeau, aux mains et aux pieds. Les troubles de la sensibilité profonde existent aux deux membres inférieurs (avec prédominance droite) et au membre supérieur droit. Il existe d'autre part des fasciculations dans le territoire du triceps brachial gauche et au mollet gauche, une hypo-réflexie tendineuse symétrique, un petit nystagmus à composante rotatoire dans le regard latéral gauche, et une déviation dysharmonieuse des index.

Lors de ce séjour, sont faites des biopsies musculaire et nerveuse :

Biopsie musculaire (Pr Ag J. Lapresle) : "les eules anomalies retrouvées dans le muscle sont quelques cellules rondes dans les terminaisons nerveuses ; mais il n'y a pas de lésion significative, aussi bien des fibres musculaires proprement dites qu'au niveau du petit filet nerveux sensitif prélevé. Les plaques motrices sont normales sur la plupart des fascicules examinés. Dans certaines zones elles sont petites et dispersées (Dr Fardeau). Technique de Manolov : Présence de nombreuses boules sur les petits nerfs intra-musculaires, sans raréfaction notable des cylindraxes". (Biopsie musculaire : long péronier latéral - Biopsie nerveuse : musculo-cutané. Colorations : hématéine éosine. Trichrome de Masson).

Madame T... est ensuite transférée dans le Service du Pr Mathey à l'hôpital Laënnec. Elle y subit une thymectomie le 18 Février 1965.

Compte-rendu anatomo-pathologique du Pr Agrégé Renault : "la thoracotomie n'a permis de découvrir qu'une masse de graisse arrondie, extérieurement lisse, bien circonscrite, située dans la loge thymique. Une veine de la glande thymique la relie aux vaisseaux sus-jacents. Dans cette graisse, on a pu reconnaître de nombreux petits ilots de tissu lymphoïde ; certains d'entre eux, les plus gros, contiennent des corpuscules de Hassal ; l'immense majorité en est dépourvue. Il paraît raisonnable d'admettre que tous ces foyers lymphoïdes sont en réalité des résidus de tissu thymique. La composition cellulaire de tous ces foyers a été prospectée ; elle est normale".

Le 2 mars, Madame T... revient dans le Service du Pr Jean Bernard. Elle reçoit à cette époque 1 mg par kg et par 24 heures de Prednisone. Mais ni la thymectomie, ni la corticothérapie n'influenceront les résultats des examens hématologiques. L'anémie demeure inchangée, le taux des réticulocytes pratiquement égal à 0.

Par contre, l'aggravation des signes neurologiques va conduire à une nouvelle hospitalisation dans le Service du Pr Garcin, où elle est transférée le 15 Mars 1965. Par rapport aux examens précédents, on note la disparition des paresthésies buccales, mais par contre, une hypoesthésie en chaussette portant surtout sur la sensibilité au tact, aux deux membres inférieurs. L'amyotrophie distale est plus marquée. Les réflexes styo-radiaux et achilléens sont abolis de manière symétrique. On note quelques erreurs dans le sens de la position des doigts à droite. Enfin existe une anesthésie cornéenne droite.

A partir du 4 Mai 1965 et jusqu'au 25 Juin, un traitement par la Prednisone à doses plus fortes (100 mg par 24 heures) est institué. Il permet d'espacer les transfusions, provoque quelques troubles psychiques, une amélioration de l'état général, mais pratiquement pas d'amélioration des signes neurologiques sinon une légère régression des troubles de sensibilité et de diminution de la force musculaire. A dater du 26 Juin, la Prednisone sera administrée à des doses réduites de moitié.

Le résultat hématologique n'est pas nul : à partir de l'institution de la Prednisone, aucune transfusion ne sera plus nécessaire jusqu'aux derniers huit jours. Le taux des réticulocytes, qui est de 70.000 par mm3 le 3 Mai, ira jusqu'à 110.000 par mm3 le 24 Mai. A la fin du mois, le chiffre des G.B. est revenu à la normale, et la lymphocytose sanguine a disparu pour faire place à une formule normale ou une polynucléose. Le dernier hémogramme que l'on possède (7 juillet 1965) montre 3.700.000 G.R. par mm3, 18.500 G.B. par mm3 (87 %

de polynucléaires neutrophiles,1 % de polynucléaires basophiles, 10 % de lymphocytes, 2 % de monocytes). Les plaquettes sont à un taux normal (200.000 par mm3) il n'y a malheureusement pas eu de myélogramme.

Le taux des protides est resté bas (52 G/l). A l'électrophorèse : albumine 25 gr, globulines 27 gr(alpha 1 : 2 - alpha 2 : 9,1 - béta : 7,2 - gamma : 8 g/l). Immunoélectrophorèse : légère diminution des béta 2 A globulines, cholestérol, 1,60 g/l.

Le 5 juillet 1965 apparition de signes abdominaux (douleurs, météorisme) et d'un collapsus cédant partiellement sous transfusions et néosynéphrine. Le 7 Juillet, syndrome occlusif, accentuation du collapsus, décès.

VERIFICATION ANATOMIQUE - Autopsie faire 24 heures après le décès (Dr J. Mikol).

"Les seules anomalies constatées à l'examen macroscopique des viscères, sont des adénopathies rétropéritonéales ainsi qu'un épanchement noirâtre de très faible abondance dans la cavité péritonéale. Il est à mettre en relation avec une perforation gastrique de petite taille. Le foie est de couleur rouge sombre au contact de la rate".

"Etude microscopique : L'étude des ganglions permet de confirmer le diagnostic de leucose lymphoïde. Le foie est très remanié. Dans les espaces portes il contient des infiltrats cellulaires leucosiques. De plus il est le siège de lésions caractéristiques de foie cardiaque, d'une abondante hémosidérose, de quelques infarctus de Zahn. Dans la rate : on retrouve autour des artères pénicillées les infiltrats leucosiques. Le rein contient des infiltrats leucosiques périartériolaires ou périveineux. Il est le siège d'une pyélonéphrite interstitielle. Quelques glomérules donnent l'aspect de "pain à cacheter". La paroi des artères est épaissie. Quelques rares microcalculs sont visibles dans le cortex".

"Examen macroscopique du système nerveux (Pr Ag. J. Lapresle) : à la face externe du pôle frontal droit, dépression en regard d'une tumeur méningée. Pas d'infiltration méningée.

Section vertico-transversale des hémisphères : petite dilatation de l'appareil ventriculaire.

"Examen microscopique : fait sur des coupes prélevées dans toutes les régions du système nerveux central ainsi que sur un fragment de sciatique poplité, avec les colorations suivantes : hématéine-éosine, Nissl, Wolcke. La tumeur méningée incluse en paraffine a été colorée à l'hématine - éosine et trichrome de Masson. Dans le système nerveux central : épaississement modéré des leptoméninges avec présence d'hématies fraiches et de pigments hémosidérosiques ; des amas de cellules lymphoïdes sont retrouvés dans la profondeur de quelques sillons corticaux.

Le fragment de nerf périphérique examiné est le siège d'une dégénérescence non spécifique, sans aucune infiltration cellulaire à ce niveau. Quelques rares dégénérescences rétrogrades sont notées dans les neurones des cornes antérieures de la région lombaire.

Enfin, la tumeur méningée de la région frontale droite est un petit méningiome surtout fibrocytique avec quelques psammomes et calcifications : aucun signe de malignité.

En conclusion : leucose lymphoïde de type lymphocytique à point de départ ganglionnaire envahissant, foie, rate et reins. Foie cardiaque avec infarctus de Zahn. Rate cardiaque, pyélonéphrite aiguë terminale.

Dans le système nerveux, quelques rares infiltrats de cellules lymphocytaires disséminés dans la profondeur des sillons corticaux et une dégénérescence non spécifique du fragment de nerf périphérique examiné. Un petit ménin-

giome découvert à l'autopsie." ¤

RESUME -

Leucémie lymphocytaire chronique chez une femme de 67 ans (avec infiltration diffuse retrouvée à l'autopsie et pas d'épithélioma associé) particulière par :

- une hyperleucocytose modérée
- un syndrome tumoral également modéré (foie et rate de taille modeste, adénopathies peu nombreuses)

Par contre,

- une érythroblastopénie très profonde confirmée par l'étude isotopique (incorporation du Fer 59 = 0 %)
- un syndrome neurologique ne s'expliquant pas à l'autopsie par des infiltrats lymphoïdes. On trouve seulement des signes de dégénérescence non spécifique
- une masse thymique qui ne s'avère être qu'un thymo lipome bénin.

Echec de la thymectomie.

Evolution très rapide puisque la durée d'observation ne dépasse pas 12 mois. Echec de la corticothérapie à doses massives sur l'érythroblastopénie (on obtient seulement une suppression de la lymphocytose sanguine). Décès après perforation gastrique.

DISCUSSION -

La leucémie lymphoïde paraît ne faire aucun doute malgré la discrétion des signes sanguins. Cependant, si nous avons gardé cette observation parmi les cas que nous avons étudiés, c'est qu'elle présente suffisamment de particularités pour être mise hors du cadre des leucémies lymphoïdes habituelles, et que le syndrome prédominant est bien l'érythroblastopénie.

Celle-ci, très profonde, s'accompagnait d'une masse thymique, mais la thymectomie n'a pas été efficace.

Il s'agissait d'un thymolypome, c'est à dire d'un processus à peine considéré comme tumoral, et bénin.

Il est intéressant de noter l'association :

- du syndrome neurologique de type "paranéoplasique"
- de l'hypo gamma globulinémie
- d'anticorps antinucléaires en immunofluorescence (mais sans grande valeur car peu abondants et survenant chez une femme âgée).

¤ Nous remercions le Pr Ag. J. Lapresle et Mme Mikol d'avoir bien voulu nous communiquer ces documents.

CAS N° 14 -

Madame Marguerite B..., née le 16 août 1913.

ANTECEDENTS : Hystérectomie subtotale à 38 ans, avec ovariectomie unilatérale, varicelle tardive (46 ans), anthrax du pied à 47 ans

ANTECEDENTS FAMILIAUX : sans particularités

TOXIQUES EVENTUELS : inconnus

HISTOIRE CLINIQUE : en 1961, à l'âge de 48 ans, apparition progressive d'asthénie et de pâleur.

On découvre alors des adénopathies axillaires bilatérales. La V.S. est accélérée (53-114), l'hémogramme montre une anémie (3.450.000 G.R./mm3) et une petite hyperleucocytose (10.600 G.B./mm3 avec déjà inversion de la formule, 34 % polynucléaires neutrophiles, 66 % lymphocytes).

Un traitement par les transfusions et la vitamine B12 n'apporte pas d'amélioration sensible puisqu'en Janvier 1962 elle doit être hospitalisée à Marseille dans le Service du Pr Olmer. On trouve là de micropolyadénopathies généralisées sans splénomégalie. L'anémie a persisté. L'hyperleucocytose avec inversion de la formule également (15.000 G.B./mm3, 45 % polynucléaires neutrophiles, 1 polynucléaire basophile, 50 % lymphocytes, 4 % monocytes) 370.000 plaquettes par mm3.

Dans la moelle : érythroblastes 11 %, granuleux 27 % lymphocytes 56%, histio-monocytes 6 %.

Biopsie ganglionnaire : "Le ganglion a perdu sa structure normale, mais le sinus cortical persiste et il n'y a pas de sclérose de la capsule. La pulpe ganglionnaire est constituée par des nappes cellulaires homogènes. Les cellules sont en prédominance des éléments lymphoïdes, à noyaux un peu plus clairs que ceux d'un lymphocyte adulte mais présentant cependant une nette tendance à la condensation chromatinienne. Il n'existe pas d'irrégularités nucléaires prononcées. Par contre, on trouve un nombre assez important de mitoses. A côté de ce type cellulaire prédominant, existent quelques cellules réticulaires assez volumineuses mais sans anomalies caractéristiques. On ne trouve ni polynucléaires ni plasmocytes adultes. Ces lésions sont celles d'une hyperplasie massive analogue à celle d'une leucose lymphoïde ou de certains sarcomes très différenciés et lentement évolutifs" (Pr Ag. R. Muratore).

Les protides sont à 55 g dont 33 g de globulines (9,25 g de γ G).

Elle reçoit un traitement par transfusions, Prednisone (100 mg/24 h.) et une cure d'Endoxan, 3 g en tout ; Elle sort 3 mois après, avec 4.500.000 GR/mm3.

Mais elle doit être hospitalisée de nouveau en Juin 1962 à l'Hôpital de Brive avec une anémie importante (1.230.000 GR/mm3). Elle reçoit de nouveau Prednisone et transfusions. Au mois de juillet survient un ictère qui durera deux mois (post transfusionnel). Au mois d'août 1962 hospitalisation dans le service du Professeur Bousser. Un traitement par la Prednisone - 60 mg/24 h - stabilise relativement la maladie, puisqu'il ne persiste en Septembre qu'une anémie modérée (le chiffre des G.B. et la formule sont normaux).

En novembre 1962 hospitalisation en urgence à l'hôpital de Toulon. Les GR sont à 800.000 par mm3, l'anémie se répare très lentement sous transfusions Madame B... est alors adressée dans le Service du Pr J. Bernard.

EXAMEN CLINIQUE - Malade apyrétique, en bon état général, sans signes hémorragiques. Foie et rate ne sont pas palpables. On retrouve de petites adénopathies sus claviculaires et jugulo-carotidiennes gauches, le reste de l'examen est normal.

INVESTIGATIONS COMPLEMENTAIRES -

Hémogramme : G.R. 1.760.000 par mm3, Hb 5,25 g/100 ml. V.G. 0,94, réticulocytes 180 par mm3, G.B. 8.000/mm3 (polynucléaires neutrophiles 38 %, polynucléaires basophiles 1 %, lymphocytes 53 %, monocytes 8 %) Plaquettes 240.000 par mm3.

Myélogramme sternal : densité moyenne, érythroblastes 1 % (pro-érythroblastes) granuleux 37 % (myéloblastes 4, promyélocytes 2, myélocytes neutrophiles 7, métamyélocytes neutrophiles 9, polynucléaires neutrophiles 12, éléments éosinophiles 3). Lymphocytes 60 %, lymphoblastes 2 %, Mégacaryocytes : présence normale.

Biopsie médullaire : (pas d'étude isotopique à cette époque) (Dr Ripault)
- charpente osseuse normale, pas de fibrose
- densité myéloïde un peu diminuée
- lignée rouge aplasique
- présence d'une infiltration lymphoïde discrète mais diffuse.

Conclusion : suspicion de leucémie lymphoïde chronique.

Fer sérique : 260 ϒ sidérophylline saturée à 100 %.

Bilirubinémie : 5,5 mg/l (de type direct)

Test de Coombs : négatif. VS 45 - 97. Taux de protides : 65 g/l (A 49,5 - G 15,5 g dont alpha 1 : 1 - alpha 2 : 4 - béta : 4,5 - gamma : 6 g/l). Cholestérol total 2,15 g/l. Estérifié : 1,45 g/l. Transaminases (SGPT) 5 U.F. Test au Thymol : 22 U.V.B.Y., Kunkel 13 U.V.B.Y. phosphatases acides et alcalines normales. Fibrine 4,4 g/l. Glycémie 1 g/l. BW négatif. Hémostase normale. FO normal. Urée 0,30 g/l. Absence de protéinurie. Compte d'Addis, examen cytobactériologique des urines normaux.

Un traitement par la Prednisone 3 mg/kg les 1ers jours, puis à doses dégressives à partir du 25e jour, pendant 5 semaines fait disparaître la lymphocytose, amenant le chiffre des G.B. à 11.000/mm3 avec 78 % de polynucléaires neutrophiles. Mais il n'y a que 3 % d'érythroblastes dans la moelle où persistent encore 55 % de lymphocytes.

La présence de cette érythroblastopénie dominante faisant évoquer la possibilité d'une infiltration du thymus, on fait en février 1963 des essais de radiothérapie médiastinale, orientés par l'élargissement radiologique du médiastin supérieur (sans image proprement thymique, pourtant, sur les tomographies). Elle reçoit 600 r en deux champs médiastinaux droit et gauche sous 200 kilovolts par champ à raison de 100 r par champ tous les 2 jours. Cette radiothérapie n'apporte aucun résultat, ni sur les images radiologiques, ni sur l'état hématologique.

Avril 1963 : nouvelle hospitalisation en raison de l'anémie (Hb : 5 g). L'examen clinique montre un souffle systolique et une hépatomégalie, sans splénomégalie. Le chiffre des G.B. est un peu bas (2800 G.B./mm3 sans lymphocytose). Les plaquettes sont à 210.000 par mm3. Il n'y a pas d'érythroblastes dans la moelle. On débute un traitement par le Chloraminophene à raison de 3 x 2 mg par 24 heures. Son effet est pratiquement nul.

En Juin 1963, la biopsie médullaire donne un résultat sensiblement identique : l'infiltration lymphoïde y est moins importante, il y a seulement suspicion de leucémie lymphoïde.

Un traitement par l'hormonothérapie mâle est décidé (25 mg/24 heures) mais ne sera poursuivi que durant trois semaines.

Octobre 1963 : Hospitalisation en urgence en raison d'une anémie importante. (Hémoglobine 4 g). Madame B... a alors reçu 108 transfusions. Une pigmentation commence à apparaître. Foie et rate ne sont pas palpés. Mais par contre, une adénopathie axillaire mobile, indolore ferme, permettra une nouvelle biopsie : structure homogénéisée par une prolifération lymphocytaire. Cependant persistent quelques follicules normaux bien visibles après coloration de la réticuline. La ponction de ce ganglion avait montré 92 % de lymphocytes, 7 % de lymphoblastes et 1 % de polynucléaires neutrophiles. Les empreintes montrent également presque exclusivement des lymphocytes (d'aspect jeune en général) de très rares cellules réticulaires et de très rares plasmocytes.

Investigations complémentaires : La radio du thorax est cette fois-ci normale. La recherche d'un épithélioma par les investigations cliniques et radiologiques habituelles (radiographie du tube digestif, des voies rénales, examen O.R.L., examen gynécologique) est négative.

Etude isotopique : "Incorporation globulaire 0 %. La décroissance plasmatique se fait selon trois exponentielles. Il n'y a pas de fixation osseuse. La fixation est presque exclusivement hépatique. Résultats identiques à ceux trouvés dans les tumeurs du thymus." Electrophorèse : protides 69 g/l (albumine 35, globulines 34, alpha 1 : 2 - alpha 2 : 4 - béta 8 - gamma : 20 g/l) ; immunoélectrophorèse : augmentation des IgG sans globulines anormales.

EVOLUTION CLINIQUE -

1964 : Les adénopathies augmentent de volume, on palpe pour la 1ère fois une splénomégalie.

En juillet, 2 nouvelles biopsies (ganglion et moelle) s'accordent enfin sur le diagnostic.

Ganglion axillaire gauche : "Infiltration par une prolifération lymphocytaire, la structure ganglionnaire est totalement homogénéisée" (Dr Ripault).

Cytologie sur 1000 éléments (Dr Lortholary) : éléments lymphoïdes 80 % (lymphoblastes 43, lymphocytes 764), éléments plasmocytoïdes 10% (plasmoplastes 10, proplasmocytes 26, plasmocytes 65). Autres éléments 10 % (myélocytes neutrophiles 1, polynucléaires neutrophiles 58, métamyélocytes éosinophiles 1, polynucléaires éosinophiles 4, hémoblastes indifférenciés 5, histiocytes 20. Grandes cellules réticulaires 2, cellules réticulaires moyennes 1).

Moelle : "Infiltration lymphocytaire diffuse, importante. hypoplasie des deux autres lignées et aplasie de la lignée rouge. Ebauche de fibrose. Surcharge hémosidérinique importante" (Dr Ripault).

Lymphographie : ganglions de type réticulé et fantomatique (Dr Desprez-Curely).

3 autres faits cliniques en 1964 :

- apparition d'une composante hémolytique à l'anémie, avec auto-anticorps de spécificité anti nl (Pr Ag. Salmon). Les anticorps disparaissent en 6 mois après corticothérapie. Celle-ci semble avoir permis d'espacer un moment les transfusions.

- Survenue des premiers troubles cardiaques, sous forme d'abord de précordialgies et d'une fibrillation auriculaire dont on obtient la réduction par un traitement digitalique. Puis d'une pleuro-péricardite qui, survenant juste après l'arrêt de la corticothérapie, ne recevra pas d'explication formelle (tuberculose ? localisation leucémique ? collagénose ? Etiologie virale beaucoup plus

probable : 3e infection virale en peu de temps puisqu'on retrouve dans les antécédents récents une varicelle et une hépatite d'inoculation).

- Enfin rectorragies à l'occasion d'une baisse des plaquettes à un taux limite (50.000/mm3).

1965 : Asthénie considérable. Une forte corticothérapie, prolongée, obtient une polynucléose et une remontée secondaire des plaquettes, permettant de tenter le 18 mars une thymectomie, dans le service du Pr Mathey. Le "thymus" (ou ce qu'il en reste) est facilement disséqué et enlevé. Etude histo-pathologique : "l'étude a porté sur la moitié du fragment thymique qui pèse 15 g. Les prélèvements ont été multipliés. Tous aboutissent au même résultat qui est celui de l'examen extemporané. La masse est faite avant tout de tissu adipeux ; dans ce tissu, on trouve des vaisseaux bien individualisés, et de petits amas de cellules lymphocytaires, amas compacts ou en trafnées. Dans aucun de ces amas n'a été vue une disposition rappelant la structure normale des nodules thymiques ; on n'a pas vu non plus de corpuscule de Hassal. Rien ne permet donc de dire qu'on ait à faire ici à des résidus très involués de glande thymique. D'autre part, il paraît impensable que ces minuscules foyers lymphocytaires puissent faire partie d'un processus leucémique". (Pr Ag. Renault).

Cette intervention ne modifie pas le syndrome hématologique et Mme B doit être transfusée régulièrement, 2 fois par semaine environ, se restreindre à une activité réduite, et poursuivre une corticothérapie à petites doses. L'hémochromatose progresse, marquée surtout par une hépato-splénomégalie et une pigmentation cutanée. De fréquentes poussées de purpura, généralement localisées aux membres inférieurs, ne coïncident pas forcément avec une thrombopénie importante (le chiffre moyen des plaquettes étant de 160.000/mm3). Il existe des anticorps anti-leucocytes et anti plaquettes (la durée de vie des plaquettes est de 4 à 5 jours en auto transfusion).

1966 : Des essais d'hormonothérapie (androgènes) se soldent par l'apparition très rapide d'un subictère qui fait interrompre le traitement.

On commence à déceler dans le sang une "paraprotéine".

1967 : Mme B... a reçu 350 transfusions à la date de mars 1967. L'hémochromatose est importante, (en dépit de l'emploi de desferroxiamine) et s'accompagne maintenant d'un diabète. Le fer sérique est à 385 γ /100 ml. Il existe une ostéoporose rachidienne sans doute favorisée par la corticothérapie.

L'érythroblastopénie est demeurée inchangée malgré les essais thérapeutiques divers (ACTH, imuran, cobalt, P32, corticothérapie, androgènes). Des signes cardiaques importants (crises de tachycardie, paroxystiques, extra systoles, hypertrophie ventriculaire gauche) apparus depuis 1964, font hospitaliser Mme B... dans le service du Pr Macrez, puis de nouveau dans le service du Pr Jean Bernard.

On ne peut qu'y constater un syndrome clinique et biologique d'hémochromatose, l'absence d'anticorps anti-érythrocytaires, la présence cette fois certaine et identifiable d'une paraprotéine dans le sérum : "protides totaux 60 g - Réaction de Sia positive. Absence de cryoglobuline. L'électrophorèse en gélose montre un pic étroit de mobilité électrophorétique très lente. L'immuno électrophorèse montre la présence d'IgG globulines anormales de mobilité électrophorétique très lente. Les autres variétés d'immuno globulines (G, A et M) sont modérément augmentés. Conclusion : paraprotéine de type IgG" (Dr F. Danon).

L'évolution se poursuit jusqu'en novembre 1967 où, lors d'un dernier séjour hospitalier, s'installent une fièvre, puis un collapsus entraînant le décès en quelques heures.

Derniers examens hématologiques :

Hémogramme : Hb : 7 g/100 ml. Réticulocytes : 0. GB 1800/mm3 (polynucléaires neutrophiles 15 %, lymphocytes 80 %, monocytes 5 %). Plaquettes 25.000/mm3.

Myélogramme iliaque (mai 67) densité pauvre. Erythroblastes 0 %. Granuleux 22 % (myéloblastes 1, promyélocytes 6, myélocytes neutrophiles 1, méta myélocytes neutrophiles 5, polynucléaires neutrophiles 9). Lymphocytes 73 %, monocytes 1 %, plasmocytes 4 %. Mégacaryocytes présents mais rares.

"Biopsie de moelle faite immédiatement après la mort : moelle modérément pauvre, îlots lymphocytaires ou infiltration diffuse mature et bien différenciée sans plasmocytes ou histiocytes, aplasie myéloïde à peu près complète" (Dr Ripault).

Foie : importante surcharge hémosidérinique. Infiltration lymphocytaire périportale. Importante stase vasculaire.

AUTOPSIE - Aspect extérieur : peau grisâtre, petites adénopathies inguinales, subictère, quelques taches purpuriques.

Macroscopie : chaînes ganglionnaires : très petites adénopathies (0,5 à 1 cm de diamètre) de répartition diffuse. Seule la région lombo-aortique comporte de larges adénopathies (2 x 5 cms) à centre nécrotique.

Foie 2800 g, de teinte brune, à surface régulière.
Rate 450 g, homogène à la coupe, sans infarctus.
Région du thymus : cicatrices de l'intervention antérieure.

Nombreux ganglions de très petite taille, collés aux gros vaisseaux. Pas de résidus thymiques.

Hémochromatose diffuse, très importante, donnant une teinte brune à de nombreux organes : pancréas, glandes salivaires, thyroïde, foie, rate, reins, surrénales, coeur, hypophyse.

Poumons : denses, rougeâtres, comportant des zônes d'aspect puriforme sur les sommets, autour de microcaillots (pas d'embolies sur le tronc des artères pulmonaires, vaisseaux iliaques perméables).

Coeur de volume normal, sans péricardite.

Tube digestif : micro abcès coliques.

Col restant normal, ovaire scléro kystique.

Histologie (Dr Ripault) :

Ganglions : homogénéisés par une prolifération lymphocytaire monomorphe ; importante surcharge hémosidérinique. Les ganglions médiastinaux sont envahis par des levures encapsulées ayant la morphologie de torulas.

Rate : l'infiltration lymphocytaire est peu dense. Hémorragies et hémosidérose.

Poumons : oedème et infarctus hémorragiques. Pas d'infiltration leucosique. Nombreuses levures dans les vaisseaux pulmonaires.

Coeur : oedème intersticiel, atrophie des fibres myocardiques, importante surcharge hémosidérinique.

Cette surcharge est retrouvée sur les glandes salivaires, le pancréas, la thyroïde, l'hypophyse, les reins.

Le tube digestif n'est pas infiltré. Abcès nécrotiques sur le colon. Présence de levures dans les ganglions au contact du tube digestif.

Conclusion : "lymphose" de localisation médullaire et ganglionnaire plus discrètement hépatique, splénique, mammaire.

Très importante surcharge hémosidérinique visible en particulier au niveau des glandes endocrines, du myocarde, du foie, de la moelle.

Grande hypoplasie myéloïde avec disparition complète de la série rouge. Torulose à localisation multi-ganglionnaire et surtout pulmonaire où elle semble cause des lésions infarctoïdes observées dans les deux poumons. Muguet au niveau de la langue.

RESUME -

Erythroblastopénie très profonde apparue à l'âge de 48 ans, ayant évolué pendant 6 ans ; transfusions multiples aboutissant à une hémochromatose provoquant hépato-splénomégalie, pigmentation, diabète, signes cardiaques.

S'y associe une "lymphose" particulière par :

- la lenteur de son évolution
- la relative discrétion de l'infiltration lymphocytaire
- l'association à :
  . une anémie hémolytique avec réaction de Coombs positive, régressant sous corticothérapie
  . une paraprotéine de type Ig G
  . des anticorps antimitochondries (absence constante d'anticorps antinucléaires et de cellules de Hargraves)
  . des troubles de l'hypersensibilité retardée : réactions négatives à la candidine et tuberculine, peu de temps avant le décès où ces deux infections sont retrouvées à l'autopsie
- les caractères "fonctionnels" de la prolifération, un peu différents de ceux observés dans les leucémies lymphoïdes chroniques habituelles.

L'évolution hématologique a été la suivante :

Moelle : érythroblastopénie constante et profonde. Lymphocytose croissante, en même temps que l'aplasie des 2 autres lignées. Petite plasmocytose pratiquement constante, augmentant lors des périodes d'hyperglobulinémie.

Sang : réticulocytopénie. Leucocytose normale ou à peine augmentée au début, nettement diminuée à la fin de l'évolution ($<$ 2000 GB/mm3). Plaquettes normales sauf en cours de la dernière année.

Echec des différents traitements (corticothérapie, Endoxan, chloraminophène, Imuran, Cobalt, Thymectomie, androgènes).

Décès après 6 ans : hémochromatose, torulose généralisée.

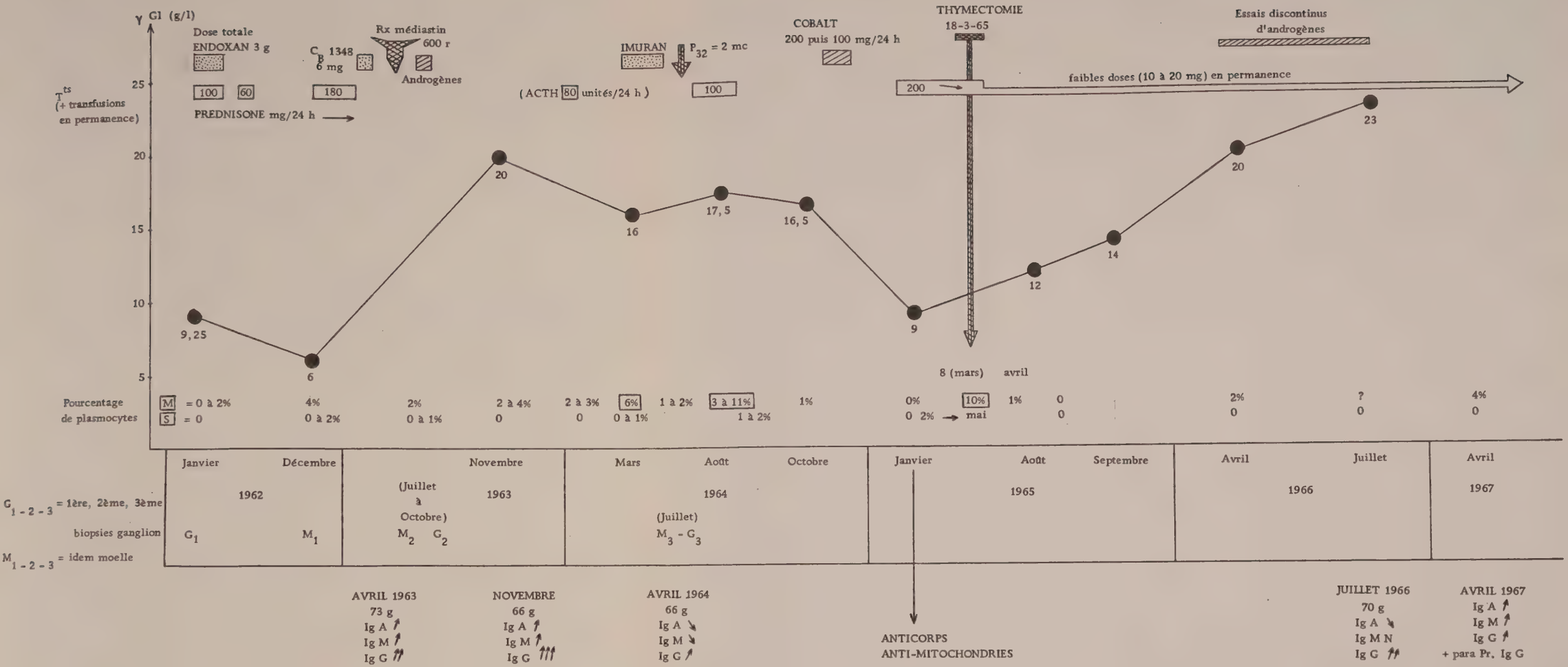
DISCUSSION -

L'érythroblastopénie est le signe dominant de cette maladie, ce qui nous a amenés à conserver ce cas dans notre groupe. Les autres lignées médullaires ne sont que tardivement atteintes. La "maladie lymphoïde" qui s'y associe passe d'abord au second plan et comporte de nombreuses atypies.

Il faut trois ans pour que le diagnostic en soit porté de façon assurée sur l'histologie médullaire. Seul un groupe ganglionnaire est infiltré massivement à l'autopsie. Cette "maladie lymphoïde" offre de plus des particularités étudiés par le Dr Hurez * dans le laboratoire du Pr Ag. Seligmann. :

---

*Nous remercions vivement le Dr Hurez des renseignements qu'il nous a communiqués concernant cette étude.



COOMBS POSITIF

CAS N° 14

Mme B...

EVOLUTION DES TAUX DES γ GLOBULINES, DES ANOMALIES PROTEIQUES, DE LA PLASMOCYTOSE MEDULLAIRE ET SANGUINE, EN FONCTION DU TEMPS ET DES TRAITEMENTS

Culture des lymphocytes du sang périphérique, selon la technique (modifiée) de Hirschhorn (124).

A la 72e heure, on a obtenu 54 % de transformation en grandes cellules "lymphoblastiques", pourcentage élevé pour une leucémie lymphoïde chronique.

Immunofluorescence sur les lymphocytes périphériques : avec l'antisérum anti Ig G, on a vu d'assez nombreuses cellules fluorescentes, le pourcentage exact, non calculable, est plus élevé que dans les leucémies lymphoïdes banales, de l'ordre de 0,2 à 0,4 % (il s'agit de cellules "lymphoïdes" et non de plasmocytes). Même résultat avec l'anti Ig A. Nul avec l'anti Ig M.

Etude de la synthèse d'immunoglobulines in vitro selon la technique de Hoch Wald et Thorbecke (129) légèrement modifiée :

Sang périphérique : synthèse nette d'Ig G et discrète d'Ig A. Pas d'effet de la stimulation par la phytohémagglutinine.

Moelle : forte synthèse d'Ig G et nette d'Ig A.

Enfin, sont à remarquer :

- l'existence des anticorps anti mitochondries, qui n'ont été observés jusqu'à présent que dans les cirrhoses primitives.

- les modifications des protéines : à l'hypo gamma globulinémie initiale succède une hypergamma globulinémie et on peut déceler l'existence d'une paraprotéine (66)

- la spécificité anti - nl de l'auto anticorps anti érythrocytaire

CAS N° 15 -

Monsieur Lucien T'S..., né le 6 décembre 1904.

ANTECEDENTS - à 38 ans, péritonite par perforation d'un ulcère gastrique. A 56 ans, intervention à l'hôpital de Marmottan (Service du Dr Billet) pour une pancréatite "oedémateuse".

A partir de l'année suivante vont s'installer une asthénie et une pâleur progressives mises sur le compte d'un saignement gastrique.

Leurs récidives après transfusions font prendre la décision d'une gastrectomie. Les G.R. étaient tombés à 640.000 par mm3 (avec leucocytose à 8.800/mm3 et formule normale). Le 2 mai 1962, est faite une gastrectomie des 2/3 au cours de laquelle on retrouve des lésions de "périgastrite, semblant secondaires à l'évolution de plusieurs ulcères gastriques et de poussées de pancréatite". L'examen histologique de la pièce montre "une gastrite interstitielle et érosive, atropho-hypertrophique, sans caractère histologique de malignité".

ANTECEDENTS FAMILIAUX - Inconnus

TOXIQUES EVENTUELS - Inconnus

HISTOIRE CLINIQUE - Au décours de la gastrectomie, l'anémie persiste, et le 6 juillet 1962, le chiffre des G.R. est à 2.430.000 par mm3. Après transfusions, le malade est adressé en Consultation au Pr J. Bernard.

L'EXAMEN CLINIQUE est normal, la pâleur peu importante.

INVESTIGATIONS COMPLEMENTAIRES :

Hémogramme : G.R. 3.120.000 par mm3, hb 11,5 g/100 ml. V.G. 1. Réticulocytes 3.000 par mm3. Morphologie : poikilocytose avec quelques rares hématies triangulaires, anisocytose. G.B. 4.800 par mm3 (dont 45 % de Polynucléaires neutrophiles, 8 % de Polynucléaires éosinophiles, 2 % de Polynucléaires basophiles, 39 % de lymphocytes, 2 % de monocytes). Plaquettes : 200.000 par mm3.

Myélogramme sternal : densité pauvre, moelle graisseuse : érythroblastes 6 %, granuleux 46 %, (3 % myéloblastes, 3 % promyélocytes, 1 % myélocytes neutrophiles, 1% métamyélocytes neutrophiles, 19% polynucléaires neutrophiles, 7 % myélocytes éosinophiles, 2 % métamyélocytes éosinophiles, 8 % Polynucléaires éosinophiles, 2% Polynucléaires basophiles) lymphocytes 27%, monocytes 3%, plasmocytes 13%, hémoblastes indifférenciés 5%. Mégacaryocytes présents.

Pas de biopsie médullaire ni d'étude isotopique.

Fer sérique : 250 gammas/100ml, sidérophylline saturée à 100 %,

Bilirubinémie à 4 mg par litre.

Test de Coombs négatif, mais présence d'une thromboagglutinine d'origine transfusionnelle.

Recherche d'une tumeur thymique : pas de tumeur décelable sur les radiographies du thorax de face et de profil.

Recherche d'un épithélioma : la recherche clinique est négative. Il n'y a pas de métastases visibles sur les clichés du squelette examinés (vertèbres, côtes, crâne), phosphatases acides et alcalines sont normales (l'autopsie permettra ultérieurement de confirmer l'absence d'épithélioma).

Autres investigations : V.S. 60/110, protidémie 71 g/l (dont 36,5 d'albumine et 34,5 de globulines, alpha 1 : 2,5 - alpha 2 : 8,5 - béta : 7 - gamma 16,5 g/l) Transaminases 62 U.F. - cholestérol total 3,20 g/l, estérifié 2,20 g/l, Thymol 7 U.V.B.Y., Kunkel Zinc 34 U.V.B.Y. Urée sanguine 0,30 g/l. Absence de protéinurie. Nombreuses hématies à l'étude cytologique des urines, pas de germes. Glycémie 0,85 g/l, résistance globulaire normale, F.O. normal, B.W. négatif, Nelson 0 % - Etude de l'hémostase : hypoconvertinémie, hypoaccélérinémie.

EVOLUTION - Aucun diagnostic formel n'est porté. Après l'échec des traitements antérieurement donnés (vitaminothérapie, hormones mâles à des doses non connues, mais pendant un laps de temps assez court) un essai de corticothérapie est tenté sous forme d'1 mg par kg et par 24 heures de Prednisone, poursuivi entre le 13 août et le 15 septembre 1962. L'effet de ce traitement est absolument nul. Tout au plus observe-t-on une très légère montée du taux des réticulocytes, une discrète polynucléose sans hyperleucocytose (de 55 à 72 % sur le même chiffre de leucocytes). La Prednisone sera cependant poursuivie à plus faibles doses (20 mg par jour) associée à Cobalt et Pyridoxine. Malgré ce traitement trois transfusions par semaine sont nécessaires.

Le tableau va d'ailleurs un peu se transformer puisqu'à partir d'Octobre 1962, le déficit va s'étendre aux trois lignées sanguines, la deuxième lignée atteinte étant la lignée plaquettaire. Le 15 octobre, les réticulocytes sont à 0, les plaquettes à 40.000 par mm3, les G.B. sont encore à 6200 par mm3 (dont 52 % de polynucléaires neutrophiles, 44 % de lymphocytes, 4 % de monocytes).

Le myélogramme très pauvre montre alors 0 % d'érythroblastes, 57 % de granuleux (1 % promyélocytes, 2 % métamyélocytes, 50 % polynucléaires neutrophiles, 2 % polynucléaires éosinophiles, 2 % polynucléaires basophiles), 41 % de lymphocytes, 2 % d'hémoblastes indifférenciés. Mégacaryocytes absents.

Cette période coïncide sur le plan clinique avec l'apparition de troubles neurologiques importants, à l'origine desquels sont incriminés l'éthylisme et la Prednisone (confusion mentale, gros troubles de la sensibilité superficielle, aréflexie tendineuse aux membres inférieurs et diminution de la force musculaire).

On note aussi l'apparition d'une pigmentation, d'un gros foie et d'une profonde altération de l'état général.

Une nouvelle hospitalisation a lieu le 31 octobre 1962. Les G.R. sont toujours bas et les réticulocytes à 0. Le chiffre des leucocytes périphériques varie entre 1600 et 6600 par mm3 avec un taux de polynucléaires neutrophiles voisin de 50 %. Les plaquettes qui étaient à 40.000 par mm3 remontent et oscillent autour de 150.000 par mm3 durant le mois de novembre. La moelle reste très pauvre avec des proportions identiques à celle d'octobre.

Un traitement par la Propionate de Testostérone est mis en route à la sortie du malade Les troubles psychiques disparaissent peu à peu (la Prednisone est complètement arrêtée) les transfusions permettent d'obtenir un taux d'hb stable, l'état général est nettement meilleur. Durant le mois de Décembre, en dépit des androgènes, la cytopénie périphérique s'accentue, et des cellules mononucléées d'allure jeune apparaissent dans le sang.

Le 9 janvier, sur 7800 GB/mm3, existent 25 % de polynucléaires neutrophiles, 1 % d'éosinophiles, 4 % de basophiles, 56 % de lymphocytes, 14 % d'hémoblastes indifférenciés.

La moelle iliaque est très pauvre comportant 22 % d'hémoblastes indifférenciés, 1 % d'érythroblastes, 18 % de granuleux, 5 % de plasmocytes, le reste en lymphocytes. Les mégacaryocytes sont absents. Un traitement par la 6 Mercaptopurine (50 mg x 2 par 24 h) est fait pendant 10 jours. Le 6 février Monsieur T'S... est hospitalisé : pâleur, purpura, fièvre, râles broncho pulmonaires s'expliquent facilement par le résultat des examens complémentaires : Hb 9 g/100ml, réticulocytes 0, G.B. 800 (dont 96 % de lymphocytes), plaquettes 30.000 /mm3.

Myélogramme désertique (absence de cellules à proprement parler blastiques). Bilirubinémie 16 mg/l (12,5 mg de bilirubine benzéno-extinctible) gammaglobulines : 14 g/l.

La température atteint 41. Apparaissent un encombrement broncho-pulmonaire, des signes d'insuffisance cardiaque, puis un coma. Les signes hémorragiques s'accentuent et le décès a lieu le 9 février 1963, après une évolution clinique totale de 12 mois environ.

AUTOPSIE - faite 48 heures après la mort.

Macroscopie : Cavité abdominale : nombreuses adhérences dans la région sus ombilicale. Le foie pèse 2 kg 500, cette hypertrophie est régulière. La rate pèse 250 g. Le pancréas est le siège d'une discrète hémochromatose. Les voies biliaires et le système porte sont libres. L'estomac comporte des lésions d'autolyse importantes. La cicatrice de gastrectomie sub-totale est normale. Les reins pèsent respectivement 300 g et 200 g. Ils sont congestifs. Il existe un kyste urineux au pôle inférieur du rein gauche. Les surrénales paraissent hémorragiques. Organes génitaux : normaux sauf une hypertrophie modérée de la prostate. Dans le thorax existent des adhérences aux deux sommets. Il n'y a pas d'épanchement. On retrouve un infarcissement hémorragique des bases. Il n'y a pas d'embolie ni de thrombose sur les artères pulmonaires. Le péricarde contient 20 cc de liquide séro-fibrineux. Le coeur pèse 400 g, il est d'aspect normal. Il n'y a pas de cicatrice d'infarctus, l'athérome coronarien est pratiquement inexistant. Il est discret sur l'aorte thoracique et abdominale. L'aspect macroscopique du cerveau est normal. Un prélèvement sternal, iliaque et costal est fait sur le squelette.

Histologie : "De nombreux prélèvements ont été examinés après expression et décalcification. Ils présentent un aspect sensiblement identique caractérisé par une moelle à peu près désertique où persistent quelques éléments rouges matures en général, quelques éléments lymphoplasmocytaires (cellules surtout nombreuses dans le prélèvement iliaque). Nulle part on ne voit de cellules permettant d'évoquer une leucose au moment de la mort. Foie : architecture conservée, mais importante surcharge hémosidérénique diffuse, et congestion centro-lobulaire. S'y associent des lésions de dégénérescence très importantes (dégénérescence vacuolaire des cytoplasmes, inégalité et de vacuolisation des noyaux) sans fibrose, sans infiltration leucosique. Rate : architecture conservée. Importante réticulofibrose de la pulpe rouge associée à une importante surcharge hémosidérinique. Pas de localisation leucosique. Ganglions médiastinaux : pas de signes de leucose, architecture conservée. Poumons : alvéolite oedémateuse et hémorragique non spécifique, infarcissement hémorragique par endroits détruisant toute la structure pulmonaire et au sein desquels on trouve de nombreux amas microbiens ayant la morphologie de bacilles. Corps thyroïde, oesophage, myocarde : absence de lésions. Surrénales : hyperspongiocytose de la corticale avec formation d'un petit adénome bénin spongiocytaire. Rein : pas de prolifération leucosique. Prostate : hyperplasie adéno myomateuse modérée. Estomac : aspect normal de la muqueuse fundique en dehors d'une sclérose modérée de la sous muqueuse. Pas d'infiltration leucosique. Pancréas (tête et corps) : discrète sclérose interstitielle."

Conclusion : (Dr Ripault) :

1. - aplasie médullaire globale
2. - absence d'image permettant d'évoquer une leucose au moment de la mort,
3. - infarcissement hémorragique des deux poumons avec présence d'amas microbiens (bacilles)
4. - Dégénérescence hépatique avec surcharge hémosidérinique.

Complément de compte-rendu : encéphale.

CAS N° 15	SEXE : M	AGE : 58	GROUPE SANGUIN : 0 pos.

ANTECEDENTS PERSONNELS NOTABLES :
- ulcère gastrique (perforation)
- pancréatites
- gastrectomie des 2/3

EVOLUTION HEMATOLOGIQUE

MOELLE

PERIODES	INITIALE	INTER-MEDIAIRE	TERMINALE
ERYTHROBLASTES N = 10 à 30 %	6 %	4 %	1 %
ELEMENTS GRANULEUX N = 45 - 75 %	46 %	39 %	18 %
MEGACARYOCYTES	+	↓↓	0
CELLULES JEUNES N = 0 - 12 %	11 %	3 %	22 %

SANG

PERIODES	INITIALE	INTER-MEDIAIRE	TERMINALE
RETICULOCYTES N=10 - 100.000/mm3	3.000	0	0
LEUCOCYTES (Poly et mononucléés N=4 - 10.000/mm3	4.800	3.600	800
PLAQUETTES N=2 à 400.000/mm3	200.000	70.000	30.000
CELLULES JEUNES N = 0 %	0 %	0 %	0 %

% INCORPORATION
Fe 59
1/2 VIE HEMATIES
Cr 51

ETUDES ISOTOPIQUES

Test de Coombs négatif
Petite hyper γ globulinémie
Plasmocytose médullaire

FAITS BIOLOGIQUES MARQUANTS

HISTOLOGIE : Aplasie médullaire globale
Absence de signes de leucose

TRAITEMENTS APPLIQUES :	TRAITEMENTS EFFICACES :
androgènes (court) Prednisone 1 mg/kg/jour/ 1 mois vitamines, Cobalt, Pyridoxine	Transfusions

DIAGNOSTIC PROBABLE : Aplasie

DUREE : 1 an

"Après fixation au formol, examen macroscopique normal extérieurement et à la coupe. Plusieurs fragments ont été examinés : hypophyse + dure mère, tronc cérébral + cervelet, cortex cérébral, noyaux gris centraux. Leur aspect est normal, il n'y a ni lésion leucosique, ni lésion inflammatoire, ni lésion hémorragique".

RESUME -

Erythroblastopénie chez un homme de 58 ans aux nombreux antécédents digestifs.

3 périodes :

- l'une, durant 6 mois environ, d'érythroblastopénie profonde et isolée (6 % dans la moelle. 3000 réticulocytes dans le sang. Série granuleuse et Mégacaryocytaire normales).

- une 2e période où le déficit atteint les 2 autres lignées : plaquettes d'abord, avec absence de Mégacaryocytes dans la moelle (mais remontée secondaire). Globules blancs subnormaux. Durée 2 à 3 mois ;

- une dernière période traduite par une aplasie globale, au milieu de laquelle il est difficile d'affirmer que la petite blastose médullaire et sanguine ait une signification de leucose (2 à 3 mois).

Pas de tumeur thymique ni d'épithélioma.

Test de Coombs négatif, gammaglobulines normales.

Echec des androgènes et de la corticothérapie à doses relativement modérées

DISCUSSION -

Il s'agit de la seule observation de notre série se terminant en aplasie des trois lignées. Encore pouvait-on déjà soupçonner ce diagnostic sur le peu de richesse des premiers frottis (bien que seul le pourcentage des érythroblastes soit franchement anormal).

L'aspect histologique terminal est bien celui d'une aplasie, et les quelques cellules blastiques apparaissant dans ce contexte ne peuvent suffire à faire porter le diagnostic de leucémie aiguë.

A noter la plasmocytose nette (5, 13 %), médullaire et sanguine, sans hypergammaglobulinémie , la présence de mastocytes et d'une augmentation des éléments basophiles.

CAS N° 16 -

Madame Marie K..., née le 28 novembre 1904.

ANTECEDENTS - Notion d'un ictère à l'âge de 17 ans.

A 47 ans, hystérectomie sub-totale et ovariectomie unilatérale pour fibrome. A l'occasion de cette intervention, on découvre une hypertension artérielle qui sera traitée par le Sarpagan."

ANTECEDENTS FAMILIAUX - Rien de particulier.

TOXIQUES EVENTUELS - Inconnus

HISTOIRE CLINIQUE - A l'âge de 58 ans, apparition de dyspnée, d'asthénie, de pâleur, de vagues douleurs abdominales.

En août 1963, Madame K... est hospitalisée dans le service du Pr Richet. On trouve un souffle systolique et une petite splénomégalie. Les G.R. sont à 1.730.000 par mm3, les réticulocytes à 27.000 par mm3. G.B.:3600/mm3 plaquettes : 185.000/mm3. La moelle est riche avec "tendance érythroblastique" sans cellules anormales. Le fer sérique est à 172 gammas. Il n'y a pas d'a-chlorhydrie gastrique. Les radiographies de l'appareil digestif sont normales en dehors d'un gros diverticule sur le troisième duodénum. Madame K... reçoit 5 transfusions, puis elle est transférée, en septembre 1963, dans le service du Pr Jean Bernard.

EXAMEN CLINIQUE - Apyrexie, pâleur, sub-ictère. Foie et ganglions ne sont pas hypertrophiés. On palpe la rate sous le rebord costal. Il n'y a pas de syndrome hémorragique. L'examen neurologique est normal. Il existe un souffle systolique, une hypertension artérielle (22-10), un petit oedème des malléoles. Le rein droit est palpable. Il existe enfin une dépilation axillo-pubienne et une dépigmentation des mamelons.

INVESTIGATIONS COMPLEMENTAIRES -

Hémogramme : G.R. 2.400.000 par mm3. Hémoglobine 8 g/100 ml. V.G. 0,97. Anisocytose et polychromatophilie. Réticulocytes : 7500 par mm3. G.B. 6000 par mm3 (polynucléaires neutrophiles 66%, éosinophiles 1%, basophiles 2%, lymphocytes 23%, monocytes 8%). Plaquettes 400.000 par mm3.

Myélogramme sternal : Densité très riche. Erythroblastes 8 % (pro-érythroblastes 1 érythroblastes polychromatophiles 2, acidophiles 5), granuleux 76 % (myéloblastes 8, promyélocytes 8, myélocytes neutrophiles 13, métamyélocytes neutrophiles 11, polynucléaires neutrophiles 13, éléments éosinophiles 18 dont 5 myélocytes, 5 métamyélocytes et 8 polynucléaires, éléments basophiles 3). Hémoblastes indifférenciés 8 %, lymphocytes 5 %, plasmocytes 3 %. Mégacaryocytes présents.

Biopsie médullaire : (Dr Ripault)
- Charpente osseuse normale
- Lignée rouge présente, modérément diminuée
- Petite hyperplasie relative de la lignée mégacaryocytaire
- Pas de fibrose

Conclusion : aspect subnormal.

Etude isotopique : incorporation du fer 59 = 50 % : "érythroblastopénie modérée, à laquelle s'ajoute une hémolyse précoce dont témoignent la cassure brutale au 7e jour d'incorporation et la montée splénique secondaire".

Fer sérique : 210 gammas/100 ml. Saturation de la sidérophylline 93%,

Test de Coombs : négatif. Absence d'agglutines irrégulières.

Bilirubinémie 10 mg/l (bilirubine benzeno extractible).
Résistance globulaire normale. Pas de sels ni pigments biliaires dans les urines, pas d'hémoglubinurie ni d'hémosidérinurie.

Les clichés du thorax ne montrent pas d'anomalie de la loge thymique comme le confirmeront les tomographies.

Recherche d'un épithélioma : estomac normal en dehors d'un diverticule duodénal déjà signalé, colon et grêle normaux. La recherche de sang dans les selles, positive à deux reprises, sera ensuite négative lors de plusieurs examens. La rectoscopie est normale. L'U.I.V. est normale. Les examens O.R.L. et gynécologique ne montrent pas d'anomalie décelable. Le col restant parait sain. Les frottis vaginaux ne montrent pas de cellules anormales. Les pièces squelettiques examinées (crâne, bassin, côtes) sont normales. Les phosphatases acides sont de 1 unité King et les phosphatases alcalines sont de 1 unité King .

Autres examens : le splénogramme montre un frottis riche, polymorphe, d'aspect "inflammatoire" (Docteur Lortholary) : histioblastes 1 %, lymphoblastes 1 %, lymphocytes 83 %, plasmocytes 3 %, polynucléaires neutrophiles 8%, polynucléaires éosinophiles 1 %, polynucléaires basophiles 1 %, mastocytes 2 %. V.S. 15 - 38, protidémie 67 g/l (albumine 37,5, globulines 29,5 dont 4 g d'alpha 1, 4 g d'alpha 2, 7,5 g de beta, 14 g de gamma) cholestérol total 1,70 g/l, cholestérol estérifié 1,20g/l, transaminases normales, thymol 16 U.V.B.Y. Kunkel zinc 20 U.V.B.Y. Urée sanguine 0,30 g/l, clearance de l'urée 49 ml/mn, élimination de la PSP 70 %, absence de protéinurie. Compte d'Addis 6460 hématies minutes 4260 leucocytes minute. Examen cytobactériologique normal en dehors de quelques hématies et de rares cylindres granuleux. Pas de parasites dans les selles, absorption digestive de la vitamine B12 marquée normale. Glycémie 0,95 g/l, uricémie 95 mg/l, fibrinémie 3,90 g/l, hémostase : léger allongement du temps de saignement. Test au figlu normal, acéthylcholinestérase érythrocytaire normale, test à l'acide, test de Crosby et test à la chaleur négatifs, exploration endocrinienne : 17 cétostéroïdes 7,5 mg/24 h, 17 hydroxystéroïdes, 1,90 mg/24 h, test à la méthopyrone normal, métabolisme de base + 32 %. Champ visuel et F.O. normaux.

Il existe 39 % de sidéroblastes dans la moelle, le nombre de granules est légèrement augmenté.

EVOLUTION - Madame K... sort du service le 17 octobre 1963. Un traitement par la pyridoxine (500 mg par 24 h)sera fait pendant un mois, puis remplacé par un traitement à base de méthiofoline pendant 5 mois. Ces traitements n'auront aucun effet, et le 15 avril 1964, on décide de tenter une corticothérapie sous forme de prednisone à raison de 1 mg/kg et par 24 heures.

Ce traitement sera donné pendant 1 mois avec une brève interruption pendant 48 heures en raison de douleurs abdominales survenues en début de traitement. Le résultat sera nul. Une nouvelle hospitalisation permet de noter en effet les résultats suivants : hémogramme : hémoglobine 9,75 g/100 ml, G.B. 9400 par mm3 (polynucléaires neutrophiles 90 %, éosinophiles 1 %, lymphocytes 6 %, monocytes 3 %); Plaquettes 280.000 par mm3. Ponction sternale : densité riche : érythroblastes 4 % (pro-érythroblastes 2, érythroblastes polychromatophiles 1, acidophiles 1), granuleux 82 % (myéloblastes 7, promyélocytes 11, myélocytes neutrophiles 17, métamyélocytes neutrophiles 20, Polynucléaires neutrophiles 24 ; éléments éosinophiles 3), hémoblastes indifférenciés 8 %, lymphocytes 4 %, plasmocytes 2 %. Mégacaryocytes nombreux.

Nouvelle biopsie médullaire (Dr Ripault) :

- charpente osseuse normale - pas de fibrose
- densité médullaire discrètement abaissée
- les différentes lignées sont en proportion sensiblement normales
- pas de métastase

Conclusion : aspect subnormal.

La durée de vie des hématies au chrome 51 en iso-transfusion est de 19 à 22 jours, sans activité lytique importante de la rate : le test de Coombs est toujours négatif. La bilirubinémie est à 23,5 mg/l dont 19,5 de bilirubine benzeno extractible. Il existe une discrète hypoprotidémie (58 g/l dont albumine 30,5 Globulines 27,5, alpha 1 : 4,5, alpha 2 : 7,5, béta 7,5 - gamma 8 g/l). Cholestérol

et tests de floculation sont identiques, transaminases 60. U. F.

Un nouveau spélnogramme montre le même aspect.

Le 22 juin, plus d'un mois après l'arrêt de la corticothérapie surviennent des douleurs brutales de l'hypocondre et de la fosse iliaque droite, avec vomissements et niveaux liquides sur les radiographies de l'abdomen. La malade est opérée le lendemain dans le Service du Pr Mialaret d'une occlusion du grêle sur une bride partant de l'ancien foyer opératoire de salpingectomie. Cette intervention permet de vérifier l'intégrité des autres organes abdominaux.

La rate est de taille normale, entourée d'une périsplénite.

Les suites opératoires sont simples. La malade sort du Service le 28 juillet 1964. Le problème hématologique reste inchangé. Des transfusions fréquentes sont nécessaires et en octobre, on note pour la première fois une hépatomégalie et une petite pigmentation cutanée. On commence un traitement par la desferrioxamine.

En janvier 1965, on tente un nouvel essai de corticothérapie. Mme K... reçoit durant un mois 1 mg par kg et par jour de Prednisone. L'efficacité sera nulle. On doit l'arrêter en raison de douleurs épigastriques.

En avril : Hb : 10 g/100 ml, G.B. 5600 (68 % de polynucléaires neutrophiles) plaquettes 288.000 par mm3 . Myélogramme : érythroblastes 6 %, granuleux 81 %, hémoblastes indifférenciés 5 %, lymphocytes 8 % ; Mégacaryocytes en nombre normal. A cette époque une nouvelle étude isotopique au fer 59 montre une grande érythroblastopénie sans trouble de maturation. L'incorporation du fer est cette fois de 13 %, la fixation osseuse très médiocre. Une durée de vie des hématies marquées au chrome 51 en isotransfusion faite parallèlement est de 17 jours. Il existe des leuco et thrombo agglutinines. Le Test de Coombs est négatif, le Protidogramme inchangé (γ : 10 g/l).

A partir du 28 avril 1965, un traitement par les hormones mâles est tenté, il sera poursuivi très régulièrement pendant 7 mois à raison de 75 mg de glosso-stérandryl par 24 heures, puis interrompu du fait de son inefficacité et de la survenue d'un ictère.

Durant la période de ce traitement, le 9 novembre 1965, a lieu une médiastinoscopie dans le service du Pr Mathey : "exploration poursuivie jusqu'à la carène, nombreux ganglions latéro-trachéaux. Pas de tumeur médiastinale. Biopsie sur les ganglions droits étagés". Etude histologique (Pr agrégé P. Renault) "tous les ganglions lymphatiques sont bourrés de petits foyers cellulaires tuberculoïdes. Ces foyers ne comprennent pas de débris nécrotiques ni de traces d'inflammation. Peut-être s'agit-il là de restes d'une tuberculose ganglionnaire ancienne (mais on s'explique mal alors la diffusion du processus granulomateux) ; on peut envisager l'hypothèse d'une sarcoïdose. Quelques minimes grains intracellulaires s'éclairant en lumière polarisée sont trop pauvres et trop banaux pour avoir une signification quelconque."

La cuti-réaction est négative, l'intradermo-réaction à la tuberculine également

Durant l'année 1966, les signes hématologiques demeurent inchangés. Deux transfusions par semaine sont nécessaires. Il n'y a pas d'agglutinines irrégulières anti-érythrocytaires, mais le fer sérique atteint 310 gammas/100 ml, la sidérophylline est saturée à 100 %, le foie et la rate augmentent régulièrement de volume.

En janvier 1967, le foie est très hypertrophié, atteignant l'ombilic. Il est dur. La peau est très pigmentée. L'hémochromatose est manifeste.

Au cours de l'année 1967, la leucopénie a tendance à s'accentuer (sans grande modification de la formule et sans myélémie ni blastose) et les plaquettes à baisser (130.000/mm3 en septembre) Iso-immunisation ? (il existe des anti-

corps contre les 2 lignées).

En septembre 1967, Mme K... est hospitalisée à Lariboisière dans le Service du Pr Worms, en raison de troubles digestifs : diarrhée, douleurs abdominales. Il ne semble pas y avoir de lésion gastrique ni colique sur les radiographies. Une courbe d'hyperglycémie anormale fait envisager une atteinte pancréatique de l'hémochromatose à l'origine des troubles digestifs.

A l'heure actuelle (octobre 1967) la maladie évolue depuis 4 ans et 8 mois.

Derniers examens hématologiques :

Hémogramme : 2.450.000 GR/mm3. 2.600 GB (polynucléaires neutrophiles 59 %, polynucléaires éosinophiles 5 %, lymphocytes 32 %, monocytes 4 %) Hb 8,1 g/100 ml. Plaquettes 47.000/mm3.

Myélogramme : sternal, densité pauvre. Erythroblastes 6 % (proérythroblaste 1, érythroblaste basophile 1, érythroblaste polychromatophile 2, érythroblaste acidophile 2) Granuleux 79 % (myéloblastes 2, promyélocytes élocytes 5, myélocytes neutrophiles 19, métamyélocytes neutrophiles 2, polynucléaires neutrophiles 26, métamyélocytes éosinophiles 2, polynucléaires éosinophiles 2, polynucléaires basophiles 2). Lymphocytes 14%, plasmocytes 1%, hémoblastes indifférenciés 2%, mégacaryocytes très peu nombreux.

Biopsie de moelle : (Dr Ripault)
- charpente osseuse normale
-densité hétérogène : plages de grande hypoplasie ou d'aplasie complète alternant avec des plages myéloïdes normales.
- l'aspect d'ensemble est celui d'une grande hypoplasie myéloïde en train d'évoluer vers une aplasie. Très importante surcharge hémosidérinique.

Protidogramme : 67 g/l (albumine 34,9 - Globulines 32,1 dont alpha 1 : 3,3 g - alpha 2 : 4 g - béta : 6 g - gamma 18,8 g/l.)

RESUME

Erythroblastopénie progressive chez une femme de 58 ans :
- une première période est marquée par une insuffisance relative de l'érythropoïèse, accompagnée d'hémolyse ;

- une 2e période comporte une aggravation manifeste de l'insuffisance érythropoïétique (18 mois d'intervalle entre les deux épreuves isotopiques).

Absence de tumeur thymique. Ganglions d'allure tuberculoïde dans le médiastin.

Absence d'épithélioma décelable.

Résistance à la corticothérapie (1 mg/kg) et aux hormones mâles.

Absence d'iso et d'auto immunisation anti-érythrocytaire. L'évolution atteint presque 5 ans et il s'est développé une importante hémochromatose. La moelle devient progressivement aplasique.

DISCUSSION -

Il s'agit d'un syndrome d'évolution extrêmement lente : l'érythroblastopénie a mis près de 2 ans à s'installer complètement. Lui fait suite une atteinte progressive des 2 autres lignées au bout de 5 ans(à l'inverse du cas précédent où l'évolution était extrêmement rapide, et l'aplasie prévisible dès les premiers mois). Ce mode d'évolution vers l'aplasie médullaire paraît exceptionnel.

CAS N° 17 -

Monsieur Jean P... né le 11 mai 1921.

ANTECEDENTS - Syphilis traitée et quelques crises de lombalgies.

ANTECEDENTS FAMILIAUX - rien de notable, en dehors d'une "leucémie" chez une tante paternelle.

TOXIQUES EVENTUELS - Aucun

HISTOIRE CLINIQUE - Au cours de l'année 1963 apparaissent progressivement une asthénie, une dyspnée d'effort, des paresthésies, une pâleur, des troubles de la vue qui motivent une consultation chez un ophtalmologiste : l'anémie est découverte, elle va de pair sur les examens de Décembre 1963 avec une moelle de richesse normale (comportant 28 % d'érythroblastes, 59,5 % d'éléments granuleux, 12,5 % de lymphocytes). Une légère amélioration aurait coïncidé avec un premier traitement par la vitamine B 12 et la thérapeutique martiale. Hospitalisation le 21.1.1964 dans le service du Pr J. Bernard.

EXAMEN CLINIQUE - En dehors de la pâleur, il existe une hépatosplénomégalie déjà notable, une adénopathie axillaire de petite taille. L'examen neurologique est normal.

INVESTIGATIONS COMPLEMENTAIRES -

Hémogramme : G.R. : 1.400.000 par mm3, Hb 5,25 g/100 ml, V.G. 1,1. Anisocytose importante, tendance à la macrocytose. Réticulocytes, 21.000 par mm3. G.B. 5.600 par mm3 (polynucléaires neutrophiles 70 % - polynucléaires éosinophiles 4 %, lymphocytes 24 %, monocytes 2 %). Plaquettes 500.000 par mm3.

Myélogramme sternal : de richesse normale, érythroblastes 11 % (érythroblastes basophiles 2, polychromatophiles 5, acidophiles 4), granuleux 74 % (myéloblastes 3, promyélocytes 4, myélocytes 18, métamyélocytes 18, polynucléaires neutrophiles 26) lymphocytes 11 %, plasmocytes 1 %, hémoblastes indifférenciés 3 %, Mégacaryocytes normaux. Sidéroblastes 44 % dont 6 % en forme de couronne.

Biopsie médullaire : (Dr Ripault)
- charpente osseuse normale, absence de fibrose, discret oedème médullaire
- hypoplasie médullaire hétérogène : plages aplasiques et plages de densité presque normale au sein desquelles existent les différentes lignées myéloïdes en proportion normale
- aucun processus malin

Conclusion : hypoplasie non spécifique. Cependant, une deuxième biopsie médullaire, faite peu de temps après, montre seulement une hypoplasie rouge, une légère hypermégacaryocytose, une ébauche de fibrose. Conclusion : aspect subnormal.

Pas d'étude isotopique à cette époque.

Fer sérique : 280 gamma/100 ml. Sidérophylline saturée à 100 %.

Test de Coombs négatif.

Bilirubinémie : 3 mg/ Stercobilinogène fécal : normal

Une recherche d'épithélioma est faite cliniquement et radiologiquement: Malgré la présence de sang dans les selles à trois reprises, les radiographies du tube digestif (estomac, colon, grêle) sont normales ainsi que la rectoscopie.

L'U.I.V. est normale. Radios du squelette, phosphatases acides et alcalines également.

Autres examens : V.S. : 95-145, protidémie 63,5 g/l (albumine 38,5, globulines 25 G dont alpha 1 : 2,5 - alpha 2 : 4,5 - béta : 7 et gamma 11 g/l). Urée sanguine 0,40 g/l, compte d'Addis normal, absence de protéinurie, cytologie urinaire normale. Fibrinémie 3,40 g/l, glycémie 1,30 g/l. B.W. négatif. Test de Nelson 0 %. La ponction biopsie du foie est pratiquement normale : discrète surcharge hémosidérinique. La recherche de parasites dans les selles est négative. Le splénogramme montre un aspect inflammatoire non spécifique. Le tubage gastrique est normal. L'hyperglycémie provoquée normale. Hémostase : fragilité capillaire. Séro-diagnostic de toxoplasmose positif à 1/200è et non renouvelé.

Il n'y a pas de diagnostic précis et Monsieur P... sort du service avec un traitement à base de Prednisone et des transfusions.

EVOLUTION - Au cours de février 1964 on trouve pour la première fois un test de Coombs positif, de type γ MC'.

Négatif ensuite dans les mois qui suivent, il sera positif de nouveau au même taux, en février 1965.

L'anémie persiste et le nombre des érythroblastes médullaires diminue progressivement. En juin 1965, une étude isotopique par le fer 59 révèle une incorporation maximum à 10 %, avec une fixation osseuse relativement haute. Une discrète hémolyse porte à la fois sur les hématies auto et isologues.

A cette époque : l'hémogramme montre 2.350.000 G.R. par mm3 - Hb 8 g/100 ml. Réticulocytes : 10.000 par mm3, G.B. 4.800 (polynucléaires neutrophiles 62 %, lymphocytes 32 %, monocytes 6 %). Plaquettes 220.000 par mm3. Myélogramme de richesse normale : érythroblastes 8 %, granuleux 83% (16 % sont éosinophiles). Plasmocytes 3 %, hémoblastes indifférenciés 6 %. Présence de Mégacaryocytes. Le taux des protides est à 78,45 g/l, dont 40 g de globulines, parmi lesquels 24,5 g de gamma globulines. L'immunoélectrophorèse ne montre pas de "paraprotéine". La recherche d'anticorps anti nucléaires par immunofluorescence est négative. On ne retrouve pas de facteurs rhumatoïdes. La biopsie musculaire est normale. Il n'y a pas de cellule de Hargraves, pas d'anticorps anti-estomac. Pas de tumeur thymique sur les tomographies de face du thorax. Sur la lymphographie existe un petit groupe de ganglions lombaires ayant un aspect hypertrophique et discrètement réticulé le deuxième jour.

Un traitement est tenté du 22 juillet au 13 août par de fortes doses de Prednisone (2 mg par kg et par 24 heures). Les résultats en seront les suivants: augmentation du taux des érythroblastes dans la moelle (20 %) très discrète des réticulocytes dans le sang (25.000 par mm3). Augmentation modérée du chif fre des globules blancs (14.000/mm3) ; ralentissement de la V.S. (3-10). Baisse du taux des gamma-globulines (8,5 g/l). Ce traitement ne sera cependant pas poursuivi du fait de l'apparition d'un diabète. Son arrêt est suivi d'une chute du taux des érythroblastes et des réticulocytes, d'une accélération de la V.S. et d'une augmentation du taux des gamma-globulines qui atteint 25 g/l en novembre 1965.

On décide alors, compte-tenu de la persistance d'un test de Coombs faiblement positif, de tenter une splénectomie qui a lieu le 8 novembre 1965. Cette intervention permet d'autre part de faire une nouvelle ponction hépatique et de prélever le ganglion lombaire anormal sur la lymphographie.

Résultats : (Dr Ripault) - "La rate pèse 415 grs. La pulpe blanche est modérément hyperplasique, les centres clairs augmentés de taille. La pulpe rouge est très hyperplasique. Il n'y a pas d'image de tuberculose ni d'hémopathie maligne. On trouve d'importants dépôts d'hémosidérine dans les cordons de Billroth. Le revêtement histiocytaire des sinus veineux est très hyperplasique.

P..... Jean

TRAITEMENT

PREDNISONE

SPLENECTOMIE

PREDNISONE

ANDROGENES

MOELLE

SANG

Hémoglobine

Réticulocytes

Leucocytes

Lymphocytes

Polynucléaires

M = myélémie

Plaquettes

Gamma globulines (g %)

Caillots

Janvier | Février | Mars | Avril | Mai | Juin | Juillet | Août | Septembre | Octobre | Novembre | Décembre

1964

Janvier | Février | Mars | Avril | Mai | Juin | Juillet | Août | Septembre | Octobre | Novembre | Décembre

1965

Janvier | Février | Mars | Avril | Octobre | Novembre | Décembre

1966

Janvier | Février | Mars | Avril | Juillet

1967

Dans le foie, se retrouve une importante fibrose péri-portale, de nombreux dépôts d'hémosidérine, de discrètes lésions de stéatose. Il semble qu'un remaniement cirrhotique du foie soit amorcé.

Le ganglion montre une importante hyperplasie réticulaire de type réactionnel, s'associant à des lésions post lymphographiques, de nombreux dépôts d'hémosidérine. Là encore, aucune image d'hémopathie maligne ni de tuberculose.

Les colorations ultérieures de Perls, permettront de confirmer l'importante surcharge hémosidérinique du foie, de la rate et des ganglions."

L'effet de cette splénectomie sur l'anémie sera nul. Elle ne modifie pas non plus le taux des gamma globulines ni la petite plasmocytose médullaire. Des transfusions seront toujours nécessaires. Le taux des réticulocytes reste bas. En avril 1966 cependant, le test de Coombs est devenu totalement négatif.

Un nouvel essai thérapeutique sera tenté sous la forme d'androgènes à fortes doses (250 mg par semaine de Sterandryl, puis de glosso-stérandryl : 100mg par 24 heures) à partir de juillet 1966 ; son effet sera nul.

On décide alors de reprendre un traitement par les corticoïdes à fortes doses, sous surveillance hospitalière en raison du diabète précédent. Les doses seront augmentées jusqu'à 3 mg/kilog, mais cette fois-ci sans aucun résultat. Une 3e biopsie médullaire a été faite juste avant cette tentative : (Dr Ripault)

- densité cellulaire sensiblement normale
- hypermégacaryocytose, augmentation plus modérée des éléments granuleux qui sont tous de type mature. La série rouge n'est que très rarement rencontrée.

Conclusion : hypoplasie de la série rouge avec hypermégacaryocytose.

A l'heure actuelle (octobre 1967), Monsieur P... est toujours sous traitement (depuis juin, essai du chloraminophène à raison de 6 puis 4 mg/24 h dont l'effet n'est guère remarquable pour l'instant). Des transfusions fréquentes sont nécessaires. Le taux d'érythroblastes médullaires est de 1 %, les frottis sont peu riches mais sans éléments blastiques. Le test de Coombs, positif en Octobre 1966 est de nouveau négatif. Dans le sang le taux des réticulocytes reste très bas ou nul. Le taux des leucocytes est de 4000/mm3 (48 % polynucléaires neutrophiles, 9 % polynucléaires éosinophiles, 40 % lymphocytes, 3 % monocytes). Plaquettes : 360.000/mm3.

La durée d'évolution totale est actuellement de quatre ans.

RESUME -

Erythroblastopénie progressive chez un homme de 42 ans sans notion de toxique, sans tumeur du thymus ni épithélioma décelable cliniquement ni radiologiquement.

S'accompagnant d'un auto-anticorps anti érythrocytaire, d'une leucopénie discrète, d'une hyperplaquettose modérée. Dans la moelle : lymphocytose croissante, petite plasmocytose, hyperplasie mégacaryocytaire.

La rate est augmentée de volume, les ganglions pathologiques en lymphographie. L'histologie de ces deux organes n'est que réactionnelle. Il existe une hypergamma globulinémie constante ne disparaissant que lors du traitement cortisonique.

Echec de la splénectomie et des androgènes. Effet partiel de la corticothérapie. Essai actuel de chloraminophène. Recul : 4 ans.

DISCUSSION -

La présence de l'auto anticorps anti érythrocytaire semble entraîner

une petite hémolyse confirmée par l'étude isotopique. La réaction de Coombs est négative après la splénectomie, mais transitoirement (elle redevient positive dans les mois suivants).

L'érythroblastopénie ne fait que s'accentuer et ne répond pratiquement à aucun traitement.

La lymphocytose sanguine et médullaire est trop discrète pour envisager le diagnostic d'hémopathie lymphoïde et l'histologie de la rate, comme celle du ganglion, n'est pas en faveur de cette hypothèse

Aucun diagnostic précis n'a donc pu être porté jusqu'à présent.

CAS N° 18 -

Monsieur Mouldi H... - né le 10 décembre 1915.

ANTECEDENTS - Deux ictères modérés ayant duré environ trois semaines à l'âge de 35 et 37 ans. Céphalées post-traumatiques ayant entraîné de nombreuses investigations neurologiques négatives. Antécédents parasitaires certains mais mal précisés ayant entraîné la prise de médicaments contenant de la Quinine et des arsenicaux.

ANTECEDENTS FAMILIAUX - Rien de particulier.

TOXIQUES - Inconnus.

HISTOIRE CLINIQUE - A partir de juillet 1963, à l'âge de 51 ans, survenue d'une asthénie, d'une pâleur, de vertiges, de dyspnée d'effort. Un hémogramme fait à l'hôpital de Tunis montre 1.600.000 G.R. par mm3. Une série de transfusions permet de corriger cette anémie, à la suite de quoi monsieur H... sera traité par la vitamine B 12, le fer, la Prednisone (30 à 40 mg/24 h) pendant plusieurs mois, pratiquement de manière ininterrompue entre juillet 1963 et juillet 1964.

Malgré ce traitement, cinq hospitalisations à Tunis seront nécessaires pour des transfusions. L'hémogramme de Décembre 1963 montre 1.840.000 G.R. par mm3, 6.000 G.B. par mm3 (polynucléaires neutrophiles 74%, polynucléaires éosinophiles 1%, lymphocytes 23 %, monocytes 2 %). Le chiffre de plaquettes n'est pas indiqué, mais il n'existe pas de syndrome hémorragique.

En septembre 1964, hospitalisation dans le Service du Pr Jean Bernard.

EXAMEN - Malade pâle, apyrétique, pas de sub-ictère ni de syndrome hémorragique, un certain degré d'infiltration cortisonique. On ne palpe ni adéno ni spléno, ni hépatomégalie, l'examen cardio-vasculaire est normal en dehors de la présence d'un petit souffle systolique. L'examen neurologique est normal.

INVESTIGATIONS COMPLEMENTAIRES -

Hémogramme : G.R. : 1.100.000 par mm3 - Hb 4 g/100 ml, VG 1 - morphologie des hématies normale. Réticulocytes 1200 par mm3. G.B. 6400 par mm3 (polynucléaires neutrophiles 52 %, lymphocytes 38 %, monocytes 10 %) Plaquettes 450.000 par mm3.

Myélogramme sternal : densité riche, érythroblastes 0 %, granuleux 88 % (myéloblastes 4, promyélocytes 7, myélocytes neutrophiles 12, métamyélocytes neutrophiles 30, polynucléaires neutrophiles 32, éléments éosinophiles 3) lymphocytes 9 %, monocytes 2 %, hémoblastes indifférenciés 1 %. Mégacaryocytes, en nombre normal.

Biopsie médullaire : (Dr Ripault)
- charpente osseuse normale, absence de fibrose
- densité myéloïde normale
- hypoplasie de la lignée rouge. Lignée mégacaryocytaire normale, granuleux un peu élevés mais matures.

Conclusion : aspect subnormal, hypoplasie rouge.

Etude isotopique : incorporation globulaire 0 %. Fixation osseuse nulle grande aplasie quantitative complète, pas de troubles fonctionnels ni d'hémolyse surajoutée. La durée de vie des hématies marquées au chrome 51, étudiée parallèlement, en isotransfusion, est de 27 jours.

La recherche d'une tumeur thymique par les radiographies du thorax de face, de profil et les tomographies du médiastin s'avère négative.

La recherche d'un épithélioma est également négative (radiographies de l'estomac, du colon, U.I.V., clichés osseux.)

Fer sérique : 275 gammas/100 ml, sidérophylline saturée à 85 %

Bilirubinémie : 11 mg/l dont 6 mg de bilirubine benzeno extractible.

Autres investigations : V.S. 40-90 - Taux de protides 56,5 g/l (albumine, 32,5, globulines 24, alpha 1 : 3 - alpha 2 : 6 - gamma 8,5 g/l). Cholestérol total : 1,95 g/l, transaminases 28 U.F.. Thymol 7 U.V.B.Y., Kunkel Zinc 15 U.V.B.Y. Recherche d'anticorps antinucléaires négative, réaction de Waaler Rose négative, test au Latex (en tubes) négatif, recherche d'anticorps anti thyroïdiens négative. Urée sanguine : 0,50 g/l, compte d'Addis normal, protéinurie 0,10 g/24 h.

Recherche de parasites dans les selles négative, hémostase normale BW négatif, F.O. normal. Ponction biopsie hépatique : surcharge hémosidérinique importante avec fibrose périportale débutante du tissu hépatique. Sidéroblastes : 54 % (1 à 8 grains) présence de quelques sidérocytes.

Devant l'an-érythroblastose, et malgré l'absence radiologique d'anomalie de la loge thymique on décide de demander une médiastinoscopie qui sera faite le 8 octobre 1964 dans le Service du Pr Mathey. Le toucher médiastinal ne montre pas de masse tumorale, un prélèvement est fait sur des ganglions enfouis dans la graisse, essentiellement latéro-trachéale droite.

Etude histo-pathologique : (Pr Ag. Renault)
"Prélèvement fait de tissu cellulaire lache renfermant quatre petits ganglions lymphatiques. Ces ganglions sont tous normaux." Le 17 octobre, est débuté un traitement par la Prednisone à fortes doses (3 mg/kg/24h). Le taux des réticulocytes dans le sang qui avait ébauché une remontée avant l'administration de Prednisone et même avant la médiastinoscopie et qui était retombé à un chiffre très bas va suivre une courbe régulièrement ascendante sous l'influence de la Prednisone en même temps que le chiffre des érythroblastes médullaires qui était passé à 6 % après la médiastinoscopie, devient franchement élevé jusqu'à atteindre 38 % des éléments médullaires 15 jours après le début de la corticothérapie. L'amélioration va se poursuivre puisqu'on retrouve encore 30% d'érythroblastes dans la moelle un mois après, alors que la corticothérapie est arrêtée 8 jours auparavant.

Le taux des granuleux suit une évolution inverse dans la moelle. La

corticothérapie entraîne comme habituellement une lymphopénie médullaire et sanguine, une polynucléose sanguine avec myélémie.

On observe par contre une diminution nette du taux des plaquettes (jusqu'à 80.000 par mm3), à la troisième semaine du traitement, suivie d'une remontée rapide à des chiffres normaux. Il semble que la quantité de mégacaryocytes dans la moelle n'ait pas varié.

Dans les suites de cette épreuve thérapeutique on refait une biopsie médullaire : (Dr Ripault). Cette fois-ci :

- densité cellulaire sensiblement normale
- présence des différentes lignées myéloïdes et en particulier de nombreux îlots érythroblastiques
- aucun caractère de malignité.

et une nouvelle étude isotopique : "l'incorporation du fer 59 est cette fois de 75% elle est très rapide. La fixation osseuse est élevée avec libération complète et rapide de la radioactivité. Il s'ajoute un très discret trouble de maturation et deux anomalies : une augmentation très importante des compartiments intermédiaires du fer qui correspond à la persistance d'une hypersidérémie et la possibilité d'une érythopoïèse hépatosplénique".

La corticothérapie a donc eu un effet spectaculaire.

EVOLUTION - Monsieur H... repart à Tunis à la fin de cette année 1964, et va mener une vie normale pendant 4 mois.

Quatre mois après réapparaissent l'asthénie et la dyspnée d'effort. L'hémogramme montre 2.000.000 de G.R. par mm3.

Il est alors remis à la Prednisone durant 3 semaines, à laquelle sont associées vitamine B12, Fer et Transfusions. Le chiffre des G.R. remonte, mais cette amélioration n'est que transitoire puisque deux mois après il n'a à nouveau que 2.840.000 G.R. par mm3.

Il est réhospitalisé dans le Service du Pr Jean Bernard le 26 mai 1965.

L'état général est bon en dehors de l'asthénie et de la pâleur ; le reste de l'examen clinique est totalement inchangé ; il n'y a toujours pas d'hypertrophie du foie, de la rate ni des ganglions.

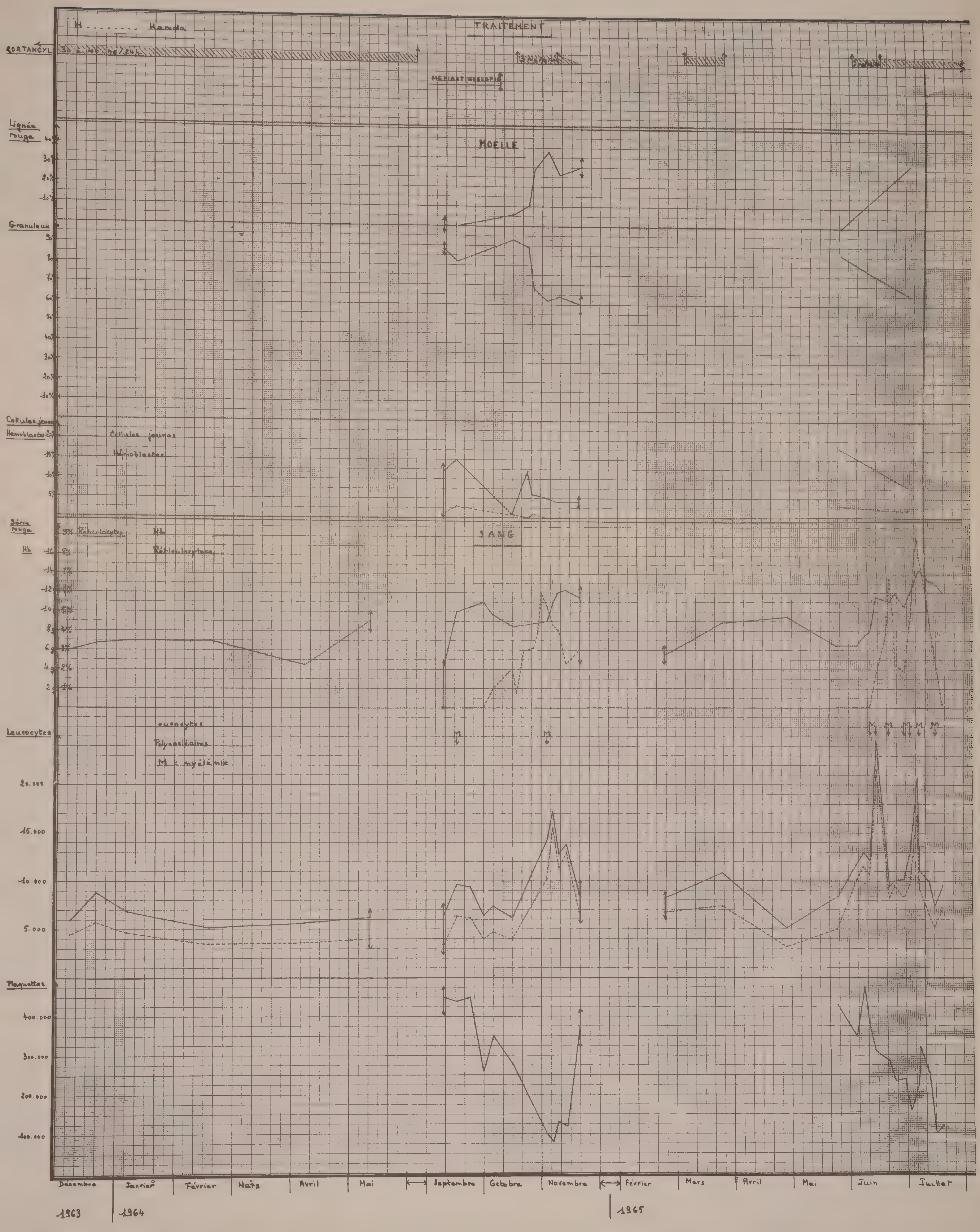
L'hémogramme montre 1.860.000 G.R. par mm3, Hb 6,5 / 100 ml, V.G. 1, morphologie, poïkylocytose discrète. G.B. 8.400 par mm3 (polynucléaires neutrophiles 59 %, lymphocytes 25 %, monocytes 16 %), réticulocytes : 0. Plaquettes 430.000 par mm3. Myélogramme sternal = densité riche, érythroblastes 0 %, granuleux 86 % (myéloblastes 5, promyélocytes 10, myélocytes 13, métamyélocytes 18, polynucléaires neutrophiles 36, éléments éosinophiles 4) lymphocytes 7 % - Plasmocytes 4 %, hémoblastes indifférenciés 3 % - Mégacaryocytes présents.

L'érythroblastopénie est très profonde, puisque sur 5000 éléments médullaires on ne compte aucun érythroblaste.

Le fer sérique est à 300 gammas/100ml, la sidérophylline saturée à 100 %, le test de Coombs est négatif.

Biopsie de moelle : (Dr Ripault)
- charpente osseuse normale, absence de fibrose
- plages myéloïdes normales alternant avec des plages presque désertiques
- les granuleux sont sensiblement normaux, les Mégacaryocytes rares, les érythroblastes absents.

Conclusion : hypoplasie non spécifique. Absence de cellules rouges. Le taux de protides est encore bas, (54,5 g/l) avec 7g de gamma globulines.


H .... Handa
TRAITEMENT
CORTANCYL 30 à 40 mg/24 h
HEMIANTHIESCOPIE
Lignée rouge
MOELLE
Granuleux
Cellules jeunes
Hémoblastes
Série rouge
Hb
Réticulocytes
SANG
Leucocytes
Polynucléaires
M : myélémie
20.000
15.000
10.000
5.000
Plaquettes
400.000
300.000
200.000
100.000
Décembre
Janvier
Février
Mars
Avril
Mai
Septembre
Octobre
Novembre
Février
Mars
Avril
Mai
Juin
Juillet
1963
1964
1965

La radiographie du thorax est normale.

On tente de nouveau une corticothérapie à fortes doses. Elle est faite entre le 2 et le 16 Juin 1965 à raison de 3 mg par kg et par jour et sera progressivement diminuée jusqu'à la fin du mois de Juillet. La corticothérapie entraîne une augmentation du taux des réticulocytes qui atteint 300.000 par mm3 au 19è jour. Dans la moelle le taux des érythroblastes passe de 0 à 32 % (sans anomalie de maturation). Il existe 4 % de sidéroblastes médullaires.

Pour la seconde fois, (mais un peu plus tardivement) on observe une chute du taux des plaquettes, qui passe de 430.000 par mm3 à 100.000 par mm3. Les mégacaryocytes sont encore normaux.

Cette action manifeste de la corticothérapie est malheureusement contre-balancée par un diabète. On envisage alors une splénectomie. Pour des raisons personnelles Monsieur H... demande que cette intervention soit différée. Est entreprise alors une corticothérapie à doses modérées (40 mg) qui doit être très progressivement diminuée.

Le dernier hémogramme (19 Juillet 1965) montre 12 g d'hémoglobine/100 ml, 20.000 réticulocytes par mm3, 9.600 G.B. avec une formule normale et 120.000 plaquettes par mm3.

Depuis cette époque Mr H... n'est pas revenu dans le Service. Une lettre du Dr Cohen du 8 avril 1967 nous apprend que ce malade est toujours en vie à cette date. Il suit pratiquement en permanence un traitement comportant 30 mg de Cortancyl par jour, le myélogramme montre les résultats suivants : densité riche, présence de cellules réticulaires chargées d'hémosidérine. Erythroblastes 0 %, Granuleux : 91 % (myéloblastes 1 %, promyélocytes 2 %, myélocytes 9 %, métamyélocytes 20 %, polynucléaires neutrophiles 49 %. Eléments éosinophiles 10 %). Lymphocytes 7 %, plasmocytes 1 %, hémoblastes indifférenciés 1 %, présence normale de Mégacaryocytes, à la suite duquel cette thérapeutique a été doublée. De nombreuses transfusions ont été nécessaires mais il semble que l'érythroblastopénie ait persisté depuis ces 2 ans sans entraîner d'autres modifications importantes.

RESUME :

Erythroblastopénie pure, totale, chez un homme de 51 ans, sans anomalie thymique (vérifié par médiastinoscopie et prélèvement histologique), sans épithélioma décelable cliniquement ni radiologiquement, évoluant depuis plus de 4 ans.

Hypo gamma globulinémie - Test de Coombs négatif.

Réponse spectaculaire à la corticothérapie, à 2 reprises, mais non durable (1ère rechute au bout de 4 mois, 2e rechute paraissant plus précoce : baisse des réticulocytes lors de la baisse des doses de prednisone).

Les autres lignées sanguines ne paraissent pas modifiées.

Il n'y a en particulier ni myélémie (sauf sous prednisone), ni aspect anormal en biopsie.

Le taux des plaquettes plutôt élevé (450.000/mm3) au début ne paraît pas correspondre à une hypermégacaryocytose (et baisse curieusement sous corticothérapie).

Il n'y a pas de "réaction lymphoïde" et pratiquement pas de plasmocytose médullaire.

DISCUSSION -

Cette observation -pour l'instant amputée de son évolution ultime - nous paraît impossible à interpréter sans cette dernière : en dehors de l'hypo gamma globulinémie, il s'agit bien d'une érythroblastopénie pure, sans signe décelable de malignité actuellement.

Elle ressemble beaucoup à l'observation publiée par Linsk dans laquelle l'hypo gamma globulinémie semblait s'associer à une a - plasmocytose (on en trouve ici seulement sur 2 myélogrammes).

CAS N° 19 -

Monsieur Georges T..., né le 10 avril 1934.

ANTECEDENTS - Blennorragie à 25 ans - Douleurs articulaires passagères.

ANTECEDENTS FAMILIAUX - rien de particulier.

TOXIQUES EVENTUELS - non signalés (sa profession d'ouvrier dans une usine d'engrais chimiques ne le met pas en contact direct avec des produits toxiques).

HISTOIRE CLINIQUE - Début de la maladie en septembre 1964 par une pâleur, une asthénie, une dyspnée d'effort. Une hospitalisation a lieu alors en Grèce, on ne connait pas le résultat des examens faits. Le traitement a comporté des transfusions, de la Prednisone, des Vitamines et du Fer. En mai 1965, a lieu une hospitalisation dans le Service du Professeur Gouttas à Athènes. A l'examen clinique, sont retrouvés un souffle systolique, et une splénomégalie. Aux investigations complémentaires, une anémie à 2.000.000 de globules rouges par mm3 (réticulocytes : 30.000 par mm3), globules blancs : 5400 par mm3 (polynucléaires neutrophiles 58 %, éosinophiles : 2 %, lymphocytes : 37 %, monocytes: 3 %), Morphologie : anisocytose et anisochromie. Le chiffre des plaquettes n'est pas signalé, mais il n'y a pas de syndrome hémorragique et l'étude de l'hémostase est normale. Au myélogramme on ne retrouve pas d'érythroblastes. Bilirubinémie : 1,4 mg/l ; élimination de la B.S.P. normale, Tests de floculation légèrement perturbés. Il n'y a pas d'hémoglobine anormale. Les radiographies du crâne et de la colonne vertébrale ne montrent qu'une ostéoporose. L'incorporation globulaire du fer radioactif n'est que de 6 %.

En mars 1966, surviennent une toux et une expectoration muco-purulente. On découvre un épanchement pleural droit, et l'on retire 1200 cc de liquide séro-hémorragique, donnant une réaction de Rivalta positive, avec 35 gr d'albumine par litre, sans cellules anormales.

Le traitement comportera de l'Ampicilline et de la Prednisone. A l'occasion de cette hospitalisation, une ponction biopsie hépatique montre une hémosidérose accentuée.

Après traitement, il persiste sur le cliché thoracique une bande d'atélectasie du lobe para-cardiaque droit. Pendant 1 an, sera poursuivie une corticothérapie à faibles doses et de la Vitamine B6, du Cobalt pendant 20 jours. Tous traitements qui n'empêcheront pas de transfuser le malade une fois par semaine.

En octobre 1966, Monsieur T... est envoyé à la consultation du Pr

Jean Bernard et ensuite hospitalisé dans le Service du Pr Bernard Dreyfus à l'Hôpital de Bobigny.

EXAMEN CLINIQUE - Bon état général, fébricule (38°), présence d'un petit souffle systolique, de quelques ganglions axillaires droits, d'une discrète hépato-mégalie (foie mesurant 12 cm sur la ligne mammelonnaire antérieure) et d'une splénomégalie non moins discrète (la rate est seulement palpée en fin d'inspiration). L'examen clinique des poumons ne révèle rien d'anormal. La prostate est normale au toucher rectal. L'examen neurologique montre des réflexes rotuliens et achilléens diffusés.

INVESTIGATIONS COMPLEMENTAIRES -

Hémogramme : 2.540.000 G.R./mm3 ; hémoglobine 9,20 g/100 ml ; réticulocytes : 0. G.B. : 3600/mm3 (43 % de polynucléaires neutrophiles, 2 % de polynucléaires éosinophiles, 1 % de polynucléaires basophiles, 53 % de lymphocytes, 1 % de monocytes).

Myélogramme : densité : pauvre ; érythroblastes : 1 %, granuleux : 70% (myéloblastes : 1, promyélocytes : 4, myélocytes 7, métamyélocytes : 10, polynucléaires neutrophiles : 44 éléments éosinophiles : 2, basophiles : 1), lymphocytes : 28 %, hémoblastes indifférenciés : 1 % .

Biopsie médullaire * : (Dr Ripault)
- charpente osseuse normale
- grande hypoplasie rouge, mais lignées granuleuse et mégacaryocytaire normales
- présence de fibrose

Conclusion : aspect subnormal en dehors de l'hypoplasie rouge.

Incorporation du fer radioactif : 0 %, fixation très faible par les os ; toute la radioactivité injectée est fixée par le foie sans libération secondaire. Erythroblastopénie totale. La durée de vie des hématies marquées au Chrome 51, étudiée parallèlement en iso-transfusion, est de 20 jours.

Un splénogramme est fait en novembre 1966. Il montre des cellules réticulaires et quelques macrophages, des cellules de la pulpe splénique, des lymphoblastes et des lymphocytes normaux, d'assez nombreux polynucléaires neutrophiles, quelques polynucléaires éosinophiles et des plasmocytes en nombre supérieur à la normale.

Par ailleurs :

- Fer sérique : 205 gamma/100 ml
- Sidérophylline saturée à 100 %
- Bilirubinémie : 6 mg/l
- Test de Coombs négatif
- Etude de l'hémoglobine foetale : normale
- La recherche d'une tumeur thymique sera faite par des radiographies du thorax, de face, de profil et des tomographies, à la fois de face et de profil. Elles sont normales.

---

* Biopsie effectuée dans le service du Pr B. Dreyfus dont la coupe nous a été aimablement communiquée pour être comparée à celle des autres cas.

- La recherche d'un épithélioma sera faite cliniquement et par des clichés du tube digestif, une rectoscopie, des clichés du squelette, une lymphographie. Ces examens sont pratiquement normaux, il existe cependant sur la lymphographie, une hypertrophie ganglionnaire diffuse avec majoration de la trame ganglionnaire. "Aucun aspect spécifique n'est relevé mais l'hypertrophie franche des groupes iliaques ne correspond pas à un aspect normal" (Dr Desprez-Curely).

Autres investigations :

- Présence d'une iso-immunisation anti-leucocytes et anti-plaquettes. Taux de protides : 70 g/l (albumine 28,5, globulines : 41,5 ; alpha 1 : 2,5 - alpha 2 4 - beta 10 - gamma : 25 g/l). Transaminases normales. Elimination de la B.S.P. : 8 mg et 2,5 mg. Immuno-électrophorèse : augmentation diffuse des trois classes d'immuno-globulines. Recherche d'anticorps anti-nucléaires par immuno-fluorescence : négative. Réaction de Waaler-Rose : négative. Test au latex : négatif. Recherche d'anticorps anti-estomac négative en gélose, positive en fluorescence. Recherche d'anticorps anti-muscle négative en gélose et en fluorescence. Enfin, recherche d'anticorps anti-thyroïdiens négative en gélose et en hémagglutination. Urée sanguine 0,25 g/l. Absence de protéinurie. Examen cyto-bactériologique des urines : normal. Examen des selles : présence de staphylocoques pathogènes. Fibrinémie : 5,20 g/l. Hyper-glycémie provoquée : normale. B.W. : négatif. Etude chromosomique : caryotype normal, mais anomalies fréquentes de la chromatide. Phosphatases alcalines leucocytaires, score : 0. Un dosage d'érythropoïétine a été fait par le Pr Ag. Boivin : il existe une activité plasmatique considérable : l'incorporation du radio-fer dans les hématies de souris rendues polyglobuliques par transfusions, est en moyenne de 28,3 % pour un témoin inférieur à 1 %.

Un deuxième prélèvement donnera comme résultat une incorporation encore élevée de 19 %.

A signaler au début du mois de Novembre, lors de l'hospitalisation à Bobigny, la survenue d'une petite rectorragie persistant plusieurs jours. Le toucher rectal est douloureux. La rectoscopie montre un abcès péri-rectal fistulisé dans l'ampoule rectale avec réaction inflammatoire de contiguité. A la biopsie, "la muqueuse et la sous muqueuse sont infiltrées d'oedème, de cellules inflammatoires et de sang. La muqueuse est largement ulcérée en surface et les glandes sont parfois le siège d'une discrète hyper-sécrétion. Ces images caractérisent une rectite sub-aiguë, ulcéreuse, sans aucun caractère spécifique ni tumoral". (Dr Texier).

Un traitement par la Prednisone à fortes doses (3 mg/kg/24 h) est tenté durant 15 jours, après quoi les doses sont diminuées.

Il n'entraîne aucune amélioration et provoque une poussée de leucocytose assez modérée (10.000 GB/mm3 avec polynucléose à 91 %), après quoi le chiffre des globules blancs revient à des taux bas (3000/mm3 en moyenne avec neutropénie). La moelle est restée inchangée (plutôt pauvre, avec 1% d'érythroblastes).

En Décembre 1966, Monsieur Tz... est hospitalisé dans le Service du Pr Jean Bernard. A la suite de cette hospitalisation, et en accord avec le Pr Gouttas d'Athènes, on décide de tenter une splénectomie. Cette intervention permettra de prélever un ganglion abdominal, dont certains groupes semblent franchement anormaux.

Derniers examens faits dans le Service du Pr Jean Bernard :

Le 19 Janvier 1967 : hémoglobine : 9,5 g/100 ml, G.B. 4200/mm3 (dont 50 % de polynucléaires, 43 % de lymphocytes et 7 % de monocytes). Les plaquettes sont à 180.000/mm3. Le test de Coombs est négatif, la rectoscopie est normale.

EVOLUTION - Monsieur Tz... rentre en Grèce et sera splénectomisé le 18 Février 1967. Avant cette intervention l'hémogramme montrait une hémoglobine à 7g/100ml des G.B. à 3000 par mm3 (dont 59 % de polynucléaires neutrophiles, 1 % d'éosinophiles, 30 % de lymphocytes, 10 % de monocytes), des plaquettes en quantité normale.

L'intervention a été relativement aisée*. Les suites opératoires immédiates ont montré une petite augmentation du nombre des leucocytes (jusqu'à 18.000 par mm3) et des plaquettes qui sont nombreuses et en amas. Cependant, les transfusions restent nécessaires dans les suites opératoires, l'hématocrite n'ayant pas dépassé 30 %. La pièce opératoire étudiée montrait une rate de 550 g, de couleur rouge-brun, de consistance résistante. "A la coupe, les follicules lymphoïdes sont proéminents. A l'examen histologique les follicules lymphoïdes présentent une hypertrophie de leur centre lymphoblastique ainsi qu'une prolifération des cellules réticulaires de la zone environnante. Ces cellules réticulaires sont arrangées en travées multiples. Les éléments de la pulpe rouge, très nombreux, provoquent une sténose des sinus veineux, et s'accumulent par place sous forme de petits amas. Cette prolifération cellulaire présente une tendance fibroblastique, avec apparition de fibrilles de collagène, parmi lesquelles on distingue de rares lymphocytes. On ne remarque pas de foyer hématopoïétique. Par la coloration de Vilder, on distingue par place un épaississement et une augmentation du nombre des fibrilles argentophiles."

Conclusion : "Splénomégalie modérée par hyperplasie des éléments de la pulpe rouge et de la pulpe blanche, accompagnée de sclérose diffuse commençante. Recherche d'éléments de malignité : négative."

Il semble que par la suite, cette splénectomie n'ait modifié en rien l'évolution des signes hématologiques.

Les dernières nouvelles remontent au 18 mai 1967.

RESUME -

Erythroblastopénie profonde chez un homme de 30 ans (incorporation du Fer 59 0 % - lignée rouge pratiquement inexistante sur les myélogrammes) s'accompagnant d'une leuco neutropénie modérée, d'une splénomégalie et d'une hyperplasie ganglionnaire visible en lymphographie, d'une hyper gamma globulinémie.

La splénectomie n'a modifié en rien l'érythroblastopénie, 3 mois après l'intervention. Durée d'observatuon actuelle : 2 ans et 8 mois.

DISCUSSION -

Observation particulière par le jeune âge du malade, la présence de cette hyperplasie spléno-ganglionnaire dont l'histologie n'est pas maligne (pas plus que l'aspect lymphographique).

Comme dans le cas n° 17, la splénectomie a été inefficace.

L'hyper gamma globulinémie, la présence d'anticorps anti estomac sont d'interprétation bien difficile et nous paraissent insuffisants pour évoquer une maladie "immunologique". Les investigations radiographiques de la loge thymique ont été très poussées. Début d'une hémopathie ? Rien ne permet de l'affirmer actuellement.

---

* Renseignements aimablement communiqués par le Pr Gouttas.

CAS N° 20 -

Madame Tatiana P..., née le 31 mars 1932.

ANTECEDENTS - "Anémie" à l'âge de 10 ans (mais il n'y a aucune notion d'un hémogramme à cette époque). Ménorragies. Trois accouchements normaux. Un avortement.

ANTECEDENTS FAMILIAUX - Rien de particulier.

TOXIQUES EVENTUELS - Non retrouvés.

Médicaments antérieurs : absorption fréquente d'Acide Acétyl-Salicylique pour des céphalées.

HISTOIRE CLINIQUE - En Septembre 1965, à l'âge de 33 ans, apparition d'une dyspnée d'effort. En Février 1966, un hémogramme permet de découvrir une anémie à 2.760.000 G.R. par mm3. Il existe parallèlement 4300 G.B. (58 % de polynucléaires neutrophiles, 32 % de lymphocytes, 10 % de monocytes) et 1.000.000 de plaquettes par mm3. Le fer sérique est à 272 gamma/100 ml. La moelle aurait montré alors une "érythroblastopénie" ainsi que des cellules réticulaires bourrées d'hémosidérine, une étude isotopique par le Fer 59, une incorporation globulaire presque nulle et une captation hépatique quasi totale. Un essai de traitement par la Prednisone est arrêté au bout de 3 jours en raison de douleurs épigastriques. Un traitement par le Fer, la Vitamine B 6, le cobalt n'apporte aucun résultat et des transfusions sont nécessaires.

En octobre 1966, Madame P... est hospitalisée dans le Service du Pr Jean Bernard.

EXAMEN CLINIQUE - Bon état général. Apyrexie. Pas de syndrome hémorragique. Pas de sub-ictère. On note seulement une pâleur modérée. Foie, rate et ganglions ne sont pas palpables. Le reste de l'examen est strictement normal. Il n'y a pas de malformations congénitales.

INVESTIGATIONS COMPLEMENTAIRES -

Hémogramme : 3.000.000 de G.R. par mm3, hémoglobine : 9,75/100ml Valeur globulaire : 0,98, réticulocytes : 15.000 par mm3, morphologie : légère anisocytose, G.B. : 3000 par mm3 (polynucléaires neutrophiles : 66 %, éosinophiles : 1 %, basophiles : 1 %, lymphocytes : 30 %, monocytes : 2 %). Plaquettes : 700.000 par mm3.

Myélogramme sternal : densité très riche, érythroblastes : 2 %, granuleux : 88 % (myéloblastes : 2 %, promyélocytes : 4 %, myélocytes neutrophiles: 19 %, métamyélocytes neutrophiles : 26 %, polynucléaires neutrophiles : 30 %, éléments éosinophiles : 7 %) lymphocytes : 5 %, monocytes 2 %, plasmocytes : 2 %, hémoblastes indifférenciés : 1 %, Mégacaryocytes : très nombreux.

Biopsie médullaire : (Dr Ripault)

- Charpente osseuse normale
- Densité sensiblement normale
- Lignées granuleuse et Mégacaryocytaire normale ou hyperplasique selon les plages examinées. Lignée rouge pratiquement absente.
- Pas d'image d'hémopathie ou de lésions inflammatoires

Conclusion : aplasie rouge au sein d'une moelle par ailleurs normale.

Etude isotopique (fer "rapide") : incorporation globulaire : 0 %, fixation presque nulle par les os, l'essentiel de la radioactivité est fixé par le foie.

Les résultats sont ceux habituellement retrouvés dans les érythroblastopénies totales.

Une étude de la durée de vie des plaquettes est également faite, elle est de 8 jours. La production médullaire est augmentée.

Fer sérique : 230 gamma/100 ml

Sidérophylline saturée à 100 %.

Bilirubinémie : 8,5 mg/l dont 4 mg de bilirubine benzéno-extractible.

Test de Coombs : négatif.

Absence d'agglutinines irrégulières.

La recherche d'une tumeur thymique sera faite par des radiographies du thorax de face, de profil et des tomographies. Elle est négative.

La recherche d'un épithélioma sera faite sur le plan clinique (négative) et radiologique : les clichés du colon, du grêle et de l'appareil urinaire sont normaux. L'examen gynécologique est normal. Sur les radiographies d'estomac, il existe une image d'ulcère à fond plat de la petite courbure antrale non confirmée par des clichés faits sous modificateurs du comportement gastrique. Enfin, la lymphographie est normale.

Autres investigations : V.S. : 57 - 98. Elimination de la B.S.P. à 12 et 2 mg, cholestérol total 1,70 g/l U.V.B.Y., transaminases : 35 unités U.F., test au thymol : 10 U.V.B.Y. Kunkel-Zinc 28 U.V.B.Y. Taux de protides : 70 g/l. A l'électrophorèse : Albumine : 37, globulines : 33 (alpha 1 : 2 - alpha 2 : 6 - Beta : 8,5 - gamma : 16,5 g/l).

Sur l'immuno-électrophorèse existe une augmentation modérée des immuno-globulines G et M, pas d'immuno-globulines anormales, beta-1-A sensiblement normale. Anticorps anti-nucléaires : absents. Réaction de Waaler-Rose : négative. Test au latex sur lames et en tubes : négative. Absence de cellules de Hargraves. Recherche d'anticorps anti-estomac par immuno-fluorescence : négative, d'anticorps anti-thyro-globulines par hémagglutination passive : négative, d'anticorps anti-muscle : négative (Dr Eyquem).

Par ailleurs, l'urée sanguine est à 0,30 g/l, la clearance de la créatinine à 139 ml/mn, de l'urée à 73 ml/mn, il n'y a pas de protéinurie, l'étude cyto-bactériologique des urines est normale, le compte d'Addis est également normal, la glycémie est à 1,35 g/l, le B.W. négatif. L'étude de l'hémostase ne montre qu'une fragilité capillaire, et une hyperplaquettose. Enfin, un dosage de l'érythropoïétine est fait par le Pr Ag. Boivin. L'incorporation du radio-fer chez les souris rendues polyglobuliques par transfusion, montre en moyenne une incorporation de 27,2 % (la normale étant inférieure à 1 %). L'étude du caryotype montre un aspect fréquent de pseudodiploïdie et des anomalies de la chromatide.

EVOLUTION - Durant les deux mois que dure l'hospitalisation, les faits hématologiques sont pratiquement inchangés. Les transfusions restent nécessaires.

On conseille un traitement par la Prednisone à fortes doses qui sera tenté en Yougoslavie, sans aucun succès après 2 mois (120 mg/24 h). Un diabète grave oblige à l'interrompre. Aucun changement hématologique n'est survenu jusqu'à cette date (octobre 1967) où des nouvelles viennent de nous parvenir.

RESUME -

Erythroblastopénie pratiquement totale chez une femme de 33 ans.

Pas d'anomalies du thymus radiologiquement décelables.

Pas de signes actuels d'un épithélioma ou d'une hémopathie sous-jacente. En particulier, l'image histologique de la moelle ne montre strictement qu'une aplasie rouge. Ni myélémie ni hyperplasie lymphoïde. Pas d'anomalies des gamma globulines. Test de Coombs négatif.

Recul actuel 25 mois.

Evolution ultérieure inconnue.

DISCUSSION -

La notion d'une "anémie" dans l'enfance est trop vague pour être retenue. Le jeune âge est inhabituel, mais aucune étiologie particulière ne peut être mise en évidence. La biopsie de moelle ne comporte que l'aplasie rouge. La corticothérapie est inefficace. On manque encore de recul pour affirmer qu'il s'agit bien (comme il le semble) d'un syndrome de Kaznelson "idiopathique", assez semblable au cas antérieurement décrit par Moeschlin et Rohr.

CAS N° 21 -

Monsieur Marcel L... né le 2 mai 1897.

ANTECEDENTS - A 34 ans appendicectomie. A 54 ans, gastrectomie type Finsterer pour ulcère juxta pylorique. Traitement substitutif par vitamine B 12. Eczéma des membres inférieurs survenant par poussées.

ANTECEDENTS FAMILIAUX - Cancer éventuel chez le père. Maladie de Basedow chez un fils de 49 ans.

TOXIQUES EVENTUELS - Non retrouvés. Médicaments antérieurs : Vitaminothérapie B 12 régulière entre 1950 et 1960, abandonnée à partir de cette date.

HISTOIRE CLINIQUE - Au début de l'année 1966, à l'âge de 70 ans, apparition d'une asthénie, d'une dyspnée d'effort, de palpitations. Ces signes orientent d'abord vers une affection cardiaque et font prescrire de la Digitaline.

Ce n'est qu'au mois d'août 1966 qu'est fait le premier hémogramme : 1.800.000 G.R. par mm3, 8400 G.B. (73 % de polynucléaires neutrophiles, 8% d'éosinophiles, 1 % de basophiles, 15 % de lymphocytes, 3 % de monocytes). Une hyperplaquettose est notée sur l'aspect de la lame. Des transfusions, un traitement par le Fer et l'acide folique amènent alors le chiffre des G.R. à 4.400.000/mm3.

Mais l'anémie va réapparaître et de nouvelles transfusions sont nécessaires au mois de Novembre 1966.

En février 1967, Monsieur L... est adressé dans le Service du Pr Jean Bernard.

EXAMEN CLINIQUE - Apyrexie, pâleur, pas de subictère, pas de syndrome hémorragique. Rate et ganglions ne sont pas hypertrophiés, le foie dépasse le rebord costal de 6 cm, ferme, lisse, indolore. L'examen cardiovasculaire est normal, l'examen neurologique également. Il existe une hernie inguino-scrotale bi-latérale difficilement réductible.

INVESTIGATIONS COMPLEMENTAIRES -

Hémogramme : 3.500.000 par mm3. Hb 10 g/100 ml. V.G. 0,80. Morphologie : anisocytose. Hypochromie discrète. Réticulocytes 17.500 par mm3. G.B. 6400 par mm3 (polynucléaires neutrophiles 58 %, éosinophiles 5 %, basophiles 1 %, lymphocytes 22 %, monocytes 14 %). Plaquettes 260.000 par mm3.

Myélogramme sternal : densité normale : érythroblastes 2 % (1 pro-érythroblaste et 1 érythroblaste acidophile) série granuleuse 86 % (myéloblastes 4, promyélocytes 8, Myélocytes neutrophiles 6, métamyélocytes neutrophiles 13, Polynucléaires neutrophiles 41, éléments éosinophiles 14), lymphocytes 1 %, plasmocytes 6 %, hémoblastes indifférenciés 4 %, présence de cellules réticulaires. Mégacaryocytes nombreux.

Biopsie médullaire : (Dr Ripault)
- charpente osseuse normale
- densité sensiblement normale
- lignées granuleuse et Mégacaryocytaire normale. Lignée rouge considérablement diminuée.
- absence d'hémopathie maligne. Surcharge hémosidérinique modérée
Conclusion : très importante diminution de la série rouge.

Etude isotopique : incorporation globulaire 11 %. Fixation très faible par les os. L'essentiel de la radioactivité est fixé par le foie "grande érythroblastopénie sans signes de dysérythropoïèse ou d'hémolyse, surajoutés."

Fer sérique : 230 gamma/100 ml, sidérophylline saturée à 79 %.

Bilirubinémie 8 mg/l.

Test de Coombs faiblement positif. Il existe un auto-anticorps anti-érythrocytaire de type gamma M C' de spécificité anti I, sans élévation du titre des agglutinines froides (Dr Salmon).

Recherche d'une tumeur thymique : non décelée sur les radiographies du thorax de face, de profil et les tomographies de profil.

Recherche d'un épithélioma : les radiographies de l'estomac montrent un dolicho-colon avec une diverticulose sigmoïdienne. Il n'y a pas de sang dans les selles, la rectoscopie, les radiographies du grêle, l'U.I.V. sont normales. On retrouve sur les clichés du rachis une importante scoliose lombaire et sur tout le squelette examiné une ostéoporose. Enfin, la lymphographie est normale.

Autres investigations : Electrophorèse : taux de protides 87 g/l dont 48 g d'albumine, 39 g de globulines (alpha 1 : 2,5 - alpha 2 : 6,5 - beta : 9,5 - gamma globulines : 20,5g/l cholestérol total 1,95 g/l, transaminases 37 U.F. Thymol 17 U.V.B.Y., Kunkel zinc 31 U.V.B.Y. Immunoélectrophorèse : absence de cryoglobuline, augmentation modérée, diffuse et parallèle des immunoglobulines G, A et M, beta 1 A sensiblement normale, pas de globulines pathologiques.

Recherche d'anticorps antinucléaires par immunofluorescence : positivité jusqu'à 1/10 avec une intensité faible, un aspect moucheté et cerclé des noyaux observés. Réaction de Waaler-Rose négative. Réaction d'agglutination

du Latex négative. Recherche de cellules L.E. négative. Urée sanguine 0,40 g/l, clearance de l'urée 40 ml/mn, absence de protéinurie, compte d'Addis 3400 à 13.000 hématies minute, 160 à 260 leucocytes minute. Examen cytobactériologique des urines normal. Recherche de parasites dans les selles négative. Glycémie 1 g/l. Fibrinémie 3,50 g/l. B.W. négatif. Etude de l'hémostase : déficit modéré en VII et X.

L'existence de l'hépatomégalie faisant soupçonner une cirrhose, on étudie l'élimination de la BSP : 5 mg/l après 15', 2 mg/l après 45'. Un scintigramme hépatique montre :l'absence de lacunes.

EVOLUTION - Une nouvelle hospitalisation a lieu en avril 1967. L'examen clinique est identique. Hémogramme : Hb 11 g/100 ml, Réticulocytes 8000 par mm3, G.B. 19.200 (Polynucléaires neutrophiles 70 %, éosinophiles 9 %, lymphocytes 9 %, monocytes 12 %). Plaquettes 580.000 par mm3. A noter l'existence d'une hyperplaquettose encore plus importante sur une numération du 21 mars 1967 : 720.000 par mm3.

Myélogramme : densité très riche. Erythroblastes 2 %, Granuleux 87% (12 Myéloblastes, 9 promyélocytes, 11 myélocytes, 12 métamyélocytes, 32 polynucléaires neutrophiles, 11 éléments éosinophiles). Plasmocytes 4 %, hémoblastes indifférenciés 7 %, Mégacaryocytes nombreux.

Le test de Coombs est toujours positif. De plus, une isoimmunisation antileucocytaire et antiplaquettaire est retrouvée.

Par contre, la recherche d'anticorps antinucléaires par immuno-fluorescence est cette fois-ci négative.

A la suite de cette hospitalisation, au début de mai 1967, un traitement par la Prednisone est débuté à raison de 60 mg/24 h (1 mg/kg). 1 mois après, les G.R. sont à 2.300.000/mm3 et les transfusions nécessaires. La corticothérapie est cependant poursuivie jusqu'en Juillet, elle aura donc duré 2 mois.

Mr L... est revu à la consultation du service le 7/7/1967. N.F.S. : 7, 5 g Hb. Réticulocytes 2700/mm3. G.B. 10.000/mm3 (polynucléaires neutrophiles 89, polynucléaires éosinophiles 1, lymphocytes 5, monocytes 5). Plaquettes 600.000/mm3. Myélogramme sternal : densité riche. Erythroblastes 5 %. Granuleux 84 %. Hémoblastes indifférenciés 3 %. Lymphocytes 8 %. Mégacaryocytes en nombre normal. Le plasmocytose a disparu. On entreprend alors un traitement par les androgènes dont l'effet est encore incertain. Recul actuel : 14 mois en octobre 1967.

RESUME -

Erythroblastopénie profonde chez un homme de 70 ans, confirmée par cytologie, histologie, épreuve isotopique.

Isolée, avec cependant au bout de quelques mois tendance à une hyperleucocytose et hyperplaquettose qui n'existaient pas sur les examens initiaux. Absence de toxiques, d'histoire familiale. Antécédents de gastrectomie.

Présence d'autoanticorps anti érythrocytaires, (spécificité anti I) d'anticorps anti nucléaires à un taux faible, d'une hyper gamma globulinémie (20,5 g/litre) sans paraprotéine, d'une plasmocytose médullaire comprise entre 3 et 6 %, d'une éosinophilie permanente.

Il ne semble pas y avoir de tumeur du thymus sur les tomographies du médiastin.

Electromyogramme normal. Réactions tuberculiniques et intra dermo réaction à la candidine négatives.

DISCUSSION -

La recherche de tumeur du thymus ou d'un autre organe, a été particulièrement minutieuse chez ce malade, mais n'a conduit à aucun résultat positif.

La biopsie médullaire ne donne aucun élément d'orientation. La présence de cellules jeunes en quantité un peu anormale sur un myélogramme d'avril 1967 (7 % de blastes indifférenciés, 12 % de myéloblastes, 9 % de promyélocytes) avait fait craindre le développement d'une leucose aiguë, mais au même moment, l'hypermégacaryocytose était plutôt rassurante. Le délai d'observation, à peine supérieur à un an, est insuffisant pour conclure.

CAS N° 22 -

Modeste D..., née le 4 novembre 1899.

ANTECEDENTS - Hémiplégie régressive attribuée à une origine athéromateuse (hypertension artérielle)

ANTECEDENTS FAMILIAUX - Aucune notion d'anémie familiale.

TOXIQUES EVENTUELS - Inconnues

HISTOIRE CLINIQUE - Découverte de l'anémie en Novembre 1959 à l'âge de 60 ans. Des manifestations d'insuffisance cardiaque, jointes à une pâleur inhabituelle font hospitaliser la malade dans le Service du Docteur Estrabaud à Mazamet.

Hémogramme : 915.000 G.R./mm3, 3.850 G.B. (52% de polynucléaires neutrophiles), 325.000 plaquettes/mm3. Du myélogramme, on sait seulement qu'il a permis d'éliminer une leucose.

Le traitement comporte des transfusions et de la vitamine B 12. Un mois après : 1.230.000 G.R. - 5800 G.B. - 400.000 plaquettes/mm3.

Malgré les transfusions et la vitaminothérapie, le chiffre des G.R. est difficilement maintenu à un taux acceptable, puisqu'en Juillet 1960, il est encore à 1.680.000 par mm3. Un myélogramme de Juillet 1960 montre 69 % éléments granuleux (myéloblastes 1 % - Promyélocytes 4 %, Myélocytes neutrophiles 6 %, métamyélocytes neutrophiles 22 %, Polynucléaires neutrophiles 26 %, éléments éosinophiles 10 %) lymphocytes 29 %, monocytes 1 %, plasmocytes 1 % ; les érythroblastes étaient à raison de "49 pour 100 éléments blancs", les Mégacaryocytes présents.

En août 1961, la malade est hospitalisée à Broussais, dans le Service du Pr Marchal.

On retrouve l'anémie normochrome. On fait des clichés du tube digestif qui sont normaux. Le lavement baryté est suivi de rectorragies abondantes qui ne se reproduiront pas par la suite. Il n'y a pas de sang dans les selles, le fer sérique est normal, il n'y a pas d'hémolyse. L'acidité gastrique étudiée par tubage est diminuée. En gastroscopie, on voit une plaque nacrée, mais l'étude du transit de la vitamine B 12 est normal.

Un diagnostic précis ne peut être porté. Madame D... continuera un traitement purement substitutif, les transfusions devant être répétées environ tous les quinze jours.

En octobre 1962, elle est hospitalisée à Saint Louis, dans le Service du Pr Jean Bernard.

EXAMEN CLINIQUE - En dehors de la pâleur, on ne retrouve que de discrètes séquelles de l'hémiplégie gauche antérieure. Foie, rate et ganglions ne sont pas palpables ; l'intensité de l'anémie (hémoglobine à 5 g) ne paraît pas avoir de retentissement fonctionnel important (petit souffle systolique).

INVESTIGATIONS COMPLEMENTAIRES -

Hémogramme : G.R. : 1.380.000 par mm3 - V.G. 1 - Poïkylocytose, polychromatophilie, forte anisocytose. G.B. 6200 par mm3 (polynucléaires neutrophiles 74 %, éosinophiles 2 %, basophiles 1 %, monocytes 8 %, lymphocytes 15 %). Plaquettes 890.000 par mm3.

Myélogramme iliaque : densité riche : érythroblastes 10 % (pro-érythroblastes 2 - érythroblastes basophiles 2, polychromatophiles 2, acidophiles 4). Granuleux 69 % (myéloblastes 4 - promyélocytes 10 - myélocytes neutrophiles 11 - métamyélocytes neutrophiles 14 - polynucléaires neutrophiles 22 - éléments éosinophiles 8) lymphocytes 19 %, hémoblastes indifférenciés 2 %, Mégacaryocytes présents (17 pour 10.000 éléments).

Biopsie médullaire : (Dr Ripault)
- charpente osseuse normale - Pas de fibrose
- densité myéloïde normale
- lignée rouge aplasique, granuleuse normale, mégacaryocytaire augmentée
- un petit nodule lymphoïde

Conclusion : aspect sub-normal.

Etude isotopique : incorporation du fer 59 : 15 %. Grande érythroblastopénie. Mais se surajoute un trouble de maturation dont témoignent un trouble d'incorporation et de libération médullaire, les compartiments intermédiaires très élevés pour la faible incorporation."

Fer sérique : 210 gamma/100 ml, sidérophylline saturée à 100 %. Test de Coombs : négatif. Bilirubinémie : 5 mg/l dont 4 mg de bilirubine benzénoextractible.

Les radiographies du thorax sont normales, hormis une discrète augmentation de l'ombre cardiaque : sur les profils et les tomographies du médiastin (de face) on ne trouve pas d'anomalie dans la région du thymus.

Recherche d'un épithélioma : estomac et colon normaux. Rectoscopie, examen gynécologique, clichés du squelette : normaux.

Autres examens : V.S. 20 - 50, protidémie 63 g/l. Electrophorèse, albumine : 44, globulines 19g/l, parmi lesquels 1,5gd'alpha 1, 3 g d'alpha 2, 4,5 g de beta et 10 g de gammaglobulines. Cholestérol total 1,50 g/l, estérifié, 0,85 g/l, transaminases S.G.P.T. 15 U.F., Thymol 14 U.V.B.Y., Kunkel zinc 16 U.V.B.Y., élimination de la B.S.P. 19,5 et 3 mg. Urée sanguine 0,36 g/l, clearance de l'urée 63 ml/mn, hématies-minute 540, leucocytes-minute 420, absence de protéinurie. Etude cyto-bactériologique des urines normale. Recherche de parasites dans les selles négative, fibrinémie 3,60 g/l.

EVOLUTION - Un traitement par la Prednisone (1 mg/kg/24 h) sera tenté entre le 10 et le 25 décembre 1962. Il ne provoque qu'une augmentation à peine perceptible de la réticulocytose. Le taux d'érythroblastes dans la moelle passe de 13 à 6%. L'augmentation du taux de la glycémie oblige à interrompre rapidement le traitement. Il ne sera pas renouvelé. Madame D... sort du Service le 5 Janvier 1963.

En Octobre 1963, elle est toujours anémique et transfusée. On note pour la première fois l'apparition d'une adénopathie cervicale de petite taille (3 cm),

indolore, évoluant sans fièvre. Cependant, l'échec de la ponction, la stabilité de la taille, font interrompre momentanément les recherches après inefficacité d'un traitement d'épreuve à la Tétracycline.

En Juin 1964, aucun changement hématologique notable n'a eu lieu.

Les signes qui semblent les plus importants sont maintenant ceux d'une hémochromatose : le foie augmenté de volume, la peau nettement pigmentée, un diabète nécessitant une équilibration par l'insuline, obligent à une hospitalisation de trois mois à Longjumeau.

L'année 1965 n'apporte pas d'élément nouveau.

En avril 1966, Madame D... est revue à la Consultation du Service : l'anémie persiste, les transfusions deviennent difficiles en raison de l'hémochromatose et de l'apparition d'iso-anticorps anti-leucocytaires et anti-plaquettaires. Par contre, il n'y a pas d'iso-anticorps anti-érythrocytaires. L'adénopathie cervicale persistant, on hospitalise la malade pour une biopsie.

Examen clinique (avril 1966) : le teint est gris, les muqueuses pâles. Il n'y a pas d'hémorragie. Il existe des oedèmes des membres inférieurs. On palpe le même ganglion, de siège jugulo-carotidien. Le foie mesure 15 cm sur la ligne mamelonnaire. Son bord inférieur est dur, tranchant, non douloureux. La rate est perçue, à peine augmentée de volume radiologiquement.

INVESTIGATIONS COMPLEMENTAIRES -

Hémogramme : 2.500.000 G.R., réticulocytes 2.500 par mm3, 12.000 G.B. par mm3 (polynucléaires neutrophiles 81 %, éosinophiles 3 %, lymphocytes 15 %, monocytes 1 %) Plaquettes 450.000 par mm3.

Myélogramme de densité riche : érythroblastes 5 % (2 pro-érythroblastes, 1 érythroblaste polychromatophile, 2 acidophiles) Granuleux 87 % (6 myéloblastes, 12 pro-myélocytes, 20 myélocytes neutrophiles, 17 métamyélocytes neutrophiles, 25 polynucléaires neutrophiles, 7 éléments éosinophiles) lymphocytes 2 %, plasmocytes 2 %, hémoblastes indifférenciés 4 %, présence de nombreux Mégacaryocytes.

Biopsie médullaire : (Dr Ripault)
- charpente osseuse normale, début de fibrose
- moelle riche
- hyperplasie granuleuse avec augmentation du nombre des Mégacaryocytes qui, par endroits, présentent un aspect picnotique.

Conclusion : aspect de splénomégalie myéloïde.

Etude isotopique effectuée par une épreuve au fer rapide. Moelle fonctionnellement déserte. Pas d'activité hépatique ou splénique.

Autres examens : Fer sérique 330 gamma/100 ml. Sidérophylline saturée à 100 %, test de Coombs négatif, présence de leuco et thrombo agglutinines d'origine transfusionnelle, confirmées par plusieurs examens. V.S. 38-75, protidémie 65 g/l, électrophorèse : albumine 34 g, globulines 31 g (alpha 1 : 3,5 - alpha 2 : 6,5 - beta : 8 - gamma 13 g/l), bilirubinémie 12 mg dont 9 mg de bilirubine benzéno-extractible, cholestérol total, 1,55 g/l transaminases S G P T, 20 U.F., Thymol 3 U.V.B.Y., Kunkel Zinc 14 U.V.B.Y. Hémostase : déficit important en V, modéré en VII, X et II. Phosphatases alcalines leucocytaires : score 303.

Sur les clichés pulmonaires, existe un petit nodule opaque irrégulier de 2 cm de diamètre environ dans le sinus cardio phrénique droit. L'étude tomographique permet de rattacher cette image à une origine pleurale. Elle n'existait pas antérieurement.

La biopsie du ganglion cervical, dont l'étude cytologique avait montré sur un fond lymphocytaire banal, la présence de cellules épithélioïdes, révèle des "formations folliculaires épithélioïdes giganto-cellulaires, le plus souvent centrées par de la nécrose caséeuse. Aucune image d'hémopathie maligne n'y est associée". (Dr Ripault).

Il n'y a pas d'autre signe de tuberculose. Un traitement spécifique est débuté en juin 1966, il sera poursuivi à l'hôpital de Longjumeau.

Madame D... est revue en Septembre 1966 à la Consultation du Service. Derniers examens hématologiques : hémogramme : Hb : 12 g/100 ml, Réticulocytes 18.000/mm3, G.B. 11.800/mm3 (polynucléaires neutrophiles 82 %, polynucléaires éosinophiles 3 %, polynucléaires basophiles 2 %. Lymphocytes 11 %, monocytes 2 %). Plaquettes 160.000/mm3.

Myélogramme sternal : densité normale, érythroblastes 2 %, granuleux 92 % (4 myéloblastes, 4 promyélocytes, 17 myélocytes neutrophiles, 15 métamyélocytes neutrophiles, 40 polynucléaires neutrophiles, 12 éléments éosinophiles) lymphocytes 3 %, hémoblastes indifférenciés 3 %, Mégacaryocytes très nombreux.

La malade n'a pas été revue. Une lettre de son médecin traitant nous apprend qu'en Janvier 1967, après une série de quatre transfusions de sang déleucocyté, est survenu un collapsus ayant duré plusieurs heures et ayant cédé sous Néosynéphrine. A partir de ce moment, il semble s'être installé une somnolence progressive et un décès rapide dont la cause exacte n'apparaît pas clairement.

Il n'y a pas eu d'AUTOPSIE.

RESUME -

Apparition chez une femme de 60 ans d'une érythroblastopénie, d'abord incomplète (10 % dans la moelle, incorporation globulaire de 15 % du Fer 59), puis complète (2 % d'érythroblastes et moelle fonctionnellement déserte) sans cause toxique reconnue et sans contexte familial particulier.

Longue évolution (7 ans 1/2) marquée seulement par l'installation progressive d'une hémochromatose et de difficultés transfusionnelles. Découverte tardive d'une tuberculose ganglionnaire et pleurale peu évolutive.

Absence de tumeur thymique ou d'épithélioma décelables par les moyens cliniques et radiologiques habituels. Pas de réponse à un traitement corticoïde à doses modérées.

DISCUSSION -

Il s'agit là de l'observation la plus longue de notre série. En dépit (ou à cause ?) de l'absence presque totale de traitement en dehors des transfusions, l'évolution totale s'étend sur 7 ans 1/2.

Durant ces 7 ans, le chiffre d'érythroblastes dans la moelle est toujours très bas (et de plus en plus) la réticulocytose presque nulle. Il n'y a jamais de réaction de Coombs positive, jamais non plus de développement d'iso anticorps transfusionnels anti érythrocytaires, malgré un très grand nombre de transfusions (par contre les iso anticorps anti leucocytaires et anti plaquettaires sont présents et puissants).

Dans la lignée granuleuse, méritent d'être soulignés :

L'absence constante de myélémie et de monocytose, même sous corticothérapie (où le chiffre des globules blancs et des polynucléaires augmente modérément : 7 à 15 000 GB/mm3, 70 à 94 % de polynucléaires).

D....... MODESTE
TRAITEMENT
MOELLE
SANG
Novembre
Décembre
1959
Mars
1960
Juillet
Novembre
1961
Décembre
Janvier
1962
Février
Aout
Septembre
Octobre
Novembre
Décembre
Janvier
1963
Avril
Octobre
Janvier
1964
Février
Mars
Avril
Octobre
Novembre
Décembre
Janvier
1965
Février
Mars
Avril
Mai
Juin
Octobre
Novembre
Décembre
Janvier
1966
Février
Mars
Avril
Mai
Juin

AS N° 22	SEXE : F	AGE : 60	GROUPE SANGUIN : O pos.

NTECEDENTS PERSONNELS NOTABLES : Hémiplégie régressive (artériosclérose)

EVOLUTION HEMATOLOGIQUE

MOELLE — SANG

PERIODES	INITIALE	INTER-MEDIAIRE	TERMINALE
YTHROBLASTES = 10 à 30 %	7 %	6 %	2 %
ELEMENTS GRANULEUX N = 45 - 75 %	59 %	78 %	92 %
GACARYOCYTES	++	++	++
CLLULES JEUNES N = 0 - 12 %	12 %	17 %	11 %

PERIODES	INITIALE	INTER-MEDIAIRE	TERMINALE
RETICULOCYTES N=10 - 100.000/mm3	16.000	2.500	18.000
LEUCOCYTES (Poly et mononucléés N=4 - 10.000/mm3	6200	8400	11.800
PLAQUETTES N=2 à 400.000/mm3	890.000	400.000	160.000
CELLULES JEUNES N = 0 %	0 %	0 %	0 %

INCORPORATION
Fe 59 — 15 % — 0 %
1/2 VIE HEMATIES — 1,1 % par jour (hémolyse globale)
Cr 51
ETUDES ISOTOPIQUES

- Coombs négatif
- pas d'hyper gamma globulinémie
- absence d'iso anticorps anti-érythrocytaires, présence de nombreux AC anti GB et anti Pl.

FAITS BIOLOGIQUES MARQUANTS

ISTOLOGIE :
1 - Aspect subnormal
2 - Aspect de "splénomégalie myéloïde"

TRAITEMENTS APPLIQUES :	TRAITEMENTS EFFICACES :
Vit B 12 Prednisone 1 mg/kg/24 h - 15 j	Transfusions

DIAGNOSTIC PROBABLE :	DUREE :
Erythroblastopénie pure	7 ans 1/2

L'absence de "rajeunissement" de la lignée granuleuse sur les myélogrammes.

L'existence cependant d'une modification régulièrement et progressivement croissante du taux de la leucocytose :

- entre 1960 et 1962 : GB compris entre 4 et 6000/mm3, polynucléaires : 50 à 60 %
- entre 1962 et 1965 : GB compris entre 6 et 9000/mm3, polynucléaires : 60 à 70 %
- à partir de 1965, GB compris entre 10 et 13.000/mm3 (et jusqu'à 15.000), polynucléaires 70 à 80 %, quelquefois au-delà.

Cette évolution semble assez indépendante de tout autre phénomène : l'apparition en 1963 de l'adénopathie tuberculeuse, tout comme son traitement spécifique, n'entraîne pas de modifications de l'hémogramme, le développement d'agglutinines antileucocytes ne fait pas baisser le taux des globules blancs (les anticorps antiplaquettes expliquent peut-être un taux assez bas de plaquettes malgré de très nombreux mégacaryocytes dans la moelle). Cette hyperplasie granuleuse progressive est également retrouvée sur les myélogrammes et sur la comparaison des 2 biopsies de moelle, entre 1962 et 1966.

Cependant, au moment où l'observation se termine, on ne peut parler de leucémie. A noter le score élevé des phosphatases alcalines leucocytaires. Il n'y a pas eu de caryotype.

Pas plus que l'hyperplasie granuleuse secondaire ne permet de parler de "leucémie", l'hyperplasie mégacaryocytaire ne nous paraît suffire - malgré l'image histologique - pour parler de "splénomégalie myéloïde" alors qu'il n'y a pas d'érythroblastose sanguine ni splénique.

Quel rôle faire jouer à la tuberculose ?

L'image thoracique était normale au début de la maladie.

L'adénopathie cervicale est d'évolution particulièrement lente. Le traitement spécifique n'a pu jouer ici comme dans l'observation n° 9. Un rôle éventuel de la tuberculose dans le développement de l'érythroblastopénie ne peut être qu'hypothétique. Elle existe dans nos observations 3, 9, 14 et 16, mais la fréquence de cette infection, l'absence de preuves quant aux relations unissant la tuberculose et ces syndromes hématologiques ne permettent aucune conclusion.

DEUXIEME PARTIE

LE SYNDROME DE KAZNELSON

CHAPITRE I

DONNEES CLINIQUES

INVESTIGATIONS COMPLEMENTAIRES

INCIDENCE Autant qu'on puisse en juger sur le petit nombre de cas décrits, il semble n'y avoir aucune répartition géographique particulière. Les cas rapportés dans la littérature concernent toutes les races et dans nos propres cas, l'origine géographique était très variable (14 Français -1 Belge, 2 Tunisiens, 1 Albanais, 1 Anglais, 1 Grec, 1 Yougoslave et 1 Espagnole).

A la différence des tumeurs du thymus, le syndrome de Kaznelson est plus fréquent chez l'homme (47 hommes pour 32 femmes) avec un pic de fréquence très net entre 50 et 60 ans, moindre entre 60 et 70.

Chez la femme existent 2 pics de fréquence différemment répartis : l'un avant 40 ans, et l'autre entre 60 et 70 ans. A ces 2 périodes, la fréquence dans les 2 sexes est pratiquement identique (Tableau n° 5 : fréquence des érythroblastopénies selon l'âge et le sexe.. Diagrammes comparatifs entre les érythroblastopénies avec et sans tumeur du thymus).

Avant 40 ans et quel que soit le sexe, le syndrome de Kaznelson est beaucoup plus fréquent que les thymomes (15 cas pour 2).

Nous n'avons trouvé aucune répartition spéciale parmi les groupes sanguins, ni dans la littérature lorsque le détail est précisé, ni dans nos propres cas qui se répartissent comme suit :

Groupe O - 13 cas (11 Rh+ et 2 Rh-)
Groupe A - 7 cas (Rh+)
Groupe B - 1 cas (Rh+)
Groupe AB- 1 cas (Rh+)

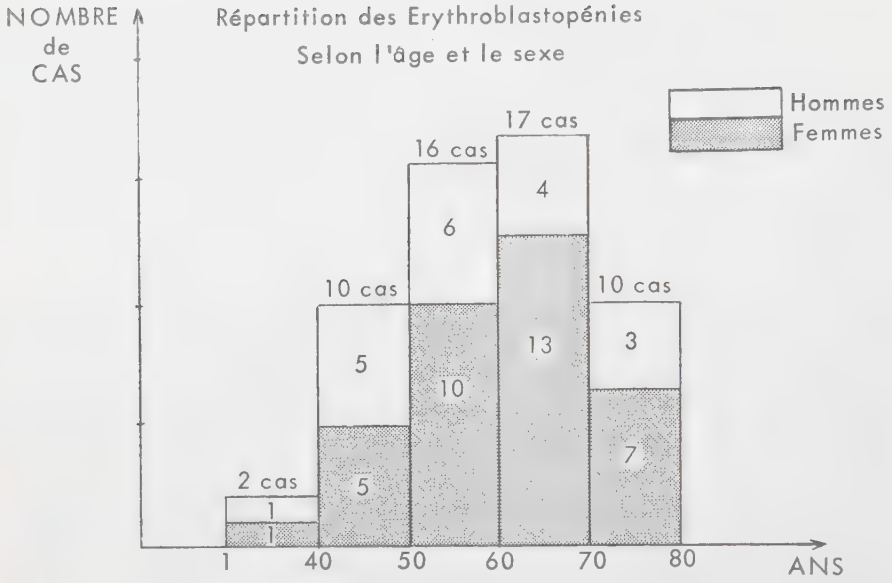
En dehors du cas de Loeb concernant 2 frères (160) nous n'avons retrouvé aucun cas familial.

ANTECEDENTS Parmi les antécédents personnels des malades, nous avons été frappés par la fréquence des antécédents digestifs, autant dans la littérature que dans notre série : 8 ulcères gastriques (5 sur 22 cas parmi nos malades) dont 4 ont entraîné une gastrectomie, 2 cholécystectomies, 2 appendicectomies, 6 fois des rectorragies d'origine imprécise (la rectoscopie était normale, sauf dans 1 cas où après plusieurs rectoscopies normales a été découvert un petit carcinome). Peut-être en raison de la plus grande fréquence du syndrome chez l'homme, ces signes digestifs étaient surtout présents dans le sexe masculin : 6 sur 8 des ulcères gastriques.

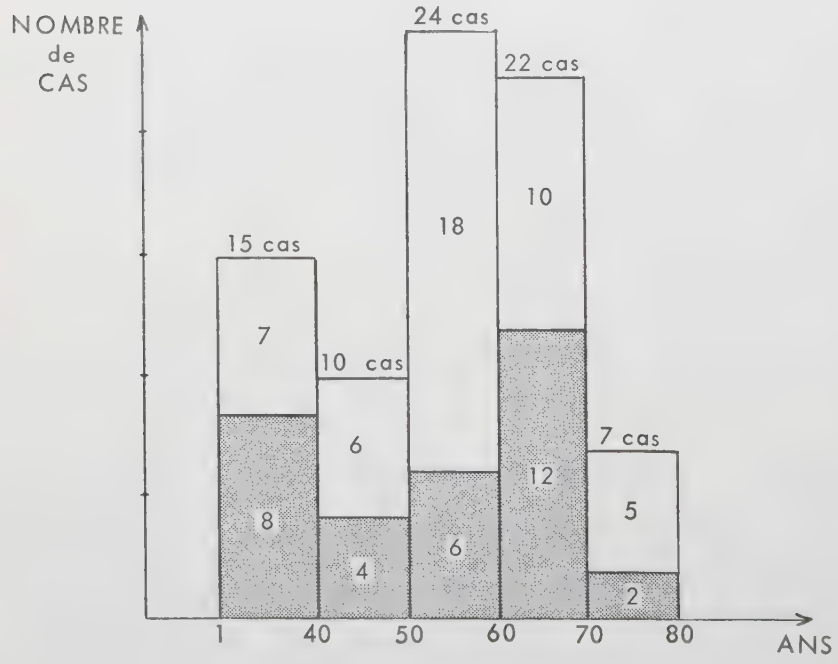
Tableau N°5

Répartition des Erythroblastopénies

Selon l'âge et le sexe



Avec Tumeur du Thymus



Sans Tumeur du Thymus

Autres antécédents fréquents : les infections broncho-pulmonaires répétées, certaines d'entre elles ayant semblé avoir déclenché le début de l'érythroblastopénie (comme dans les crises aigües) mais sans doute n'ont-elles été que le prétexte déclenchant l'hémogramme.

A signaler enfin : la relative fréquence des thromboses (hyperplaquettose initiale comme dans certaines observations ?) des hystérectomies, (4 cas) de la maladie de Biermer (2 cas).

La valeur de ces remarques ne pourrait cependant être établie qu'en comparant la fréquence de tels antécédents parmi la population normale au même âge.

Antécédents les plus fréquemment rencontrés (sur 79 cas)

- Ulcère gastrique	8 cas
- Ayant entraîné une gastrectomie	4 cas
- Rectorragie	6 cas
- Cholécystectomie	2 cas
- Appendicectomie	2 cas
- Infections broncho-pulmonaires répétées	7 cas
- Hystérectomie	4 cas
- Thromboses répétées	3 cas
- Maladie de Biermer	2 cas
- Eczéma	2 cas
- Thyroïdectomie pour goitre	1 cas

Nous n'avons rien retrouvé parmi les antécédents familiaux qui mérite d'être noté. Une de nos malades (cas n° 10) avait eu un fils décédé à 2 ans de leucémie aigüe.

De l'enquête portant sur les médicaments absorbés antérieurement, et sur les toxiques avec lesquels les malades auraient pu être en contact, peu de faits probants se dégagent :

sur nos 22 cas, seuls sont à retenir une exposition certaine, prolongée au benzol (cas n° 5) et une intoxication probable à l'isoniazide (cas n°9) ayant entraîné la formation d'anti-corps antinucléaires et peut être de cellules L E.

La liste des autres médicaments absorbés par nos malades a été établie et étudiée : aucun d'entre eux ne parait susceptible d'avoir entraîné une érythroblastopénie.*

Dans la littérature, plusieurs auteurs mentionnent la possibilité d'une intoxication : sulfamides pour un des cas de Seaman, isoniazide pour Mielke et Goodman/Block, phécanétine pour Bergqvist, diphénylhydantoïne pour Brittingham et Lutcher. Schmid parmi ses 16 cas isole 6 cas où une intoxication a pu être possible : tolbutamide, solvants volatils, insecticides, hexachlorocyclohexane (2 fois), pentachlorophénol (évolution en leucémie aigüe). Enfin 3 malades de la littérature ont eu une intoxication au benzol : cas de Heilmeyer, de Soutter, et de Schmid (n° 4).

---

* Nous remercions le Dr. Y. Houdard pour l'aide précieuse qu'elle nous a apportée à ce sujet.

LE DEBUT de la maladie est habituellement très progressif, et ce sont les signes d'une grande anémie qui servent de point d'appel : dyspnée d'effort, asthénie, vertiges, précordialgies, pâleur croissante.

Assez exceptionnellement sont notés quelques oedèmes, de la fièvre, un subictère.

L'EXAMEN CLINIQUE est aussi pauvre que la symptomatologie est isolée : seuls sont retrouvés les stigmates de l'anémie : pâleur, souffle systolique. Il n'y a pas de syndrome hémoragique.

Les organes hématopoïétiques sont théoriquement normaux, et pourtant, il peut arriver que l'on palpe un foie ou une rate hypertrophiés, que l'on découvre des adénomégalies.

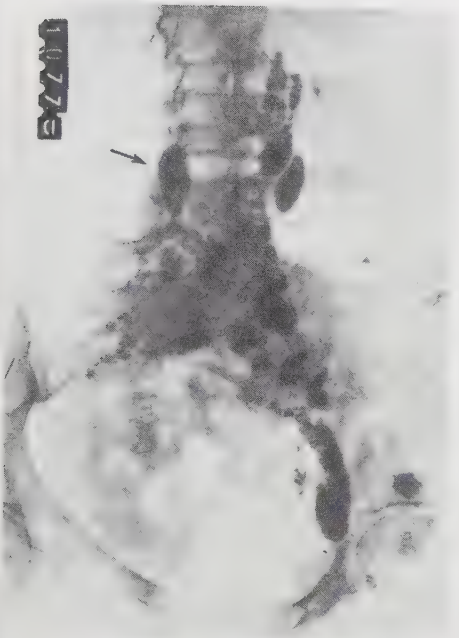
La signification de ces hypertrophies n'est pas toujours celle d'une pathologie tumorale : il faut s'en assurer formellement, mais savoir aussi qu'une splénomégalie, une adénopathie réactionnelle, ne sont pas des faits rares, surtout après un certain temps d'évolution, lorsqu'exite une surcharge hémosidérinique de ces organes. Ainsi, à plusieurs reprises, chez nos malades, des ponctions, biopsies hépatiques ont été faites, ne montrant pas d'anomalies spécifiques en dehors de l'hémochromatose. Aucun spénogramme n'a montré d'anomalies cytologiques . Plusieurs ganglions ont été prélevés, qui n'ont montré qu'un aspect "réactionnel" avec hyperplasie des cellules réticulo-endothéliales et augmentation de taille des centres clairs (comme dans notre cas 17) ceci alors même que leur aspect lymphographique était suspect (photo).

Ces enquêtes morphologiques ne sont toutefois pas inutiles : souvent décevantes, elles permettent seules d'affirmer le caractère malin ou non de ces hypertrophies. C'est ainsi que, orientée par les anomalies médullaires, l'interprétation biopsique d'un petit ganglion axillaire, dans notre cas n° 12, a permis le diagnostic d'un sarcome à un stade débutant. (Par contre dans le cas de Goodman et Block, où un prélèvement médullaire avait fait évoquer le diagnostic de lymphosarcome en raison de l'existence de nombreux nodules lymphoïdes , un prélèvement ganglionnaire n'a montré qu'une hyperplasie bénigne).

Se pose évidemment le problème du devenir de ces hyperplasies réactionnelles, et des limites qu'elles présentent avec la malignité.

Il s'agit d'un problème plus théorique que pratique : dans toutes les observations où l'on soulevait l'hypothèse d'une malignité éventuelle, le critère du "respect ou non" de l'architecture normale de l'organe (en s'aidant au besoin des modifications de la trame réticulinique) a permis d'affirmer le diagnostic d'une façon assurée.

En résumé, il nous semble qu'une hypertrophie, surtout tardive, d'un des organes hématopoïétiques, ne doit pas, contrairement aux critères habituels, faire obligatoirement révoquer le syndrome de Kaznelson. Elle impose seulement une vérification morphologique pour éliminer une localisation tumorale.



CAS n° 9.
Adénopathies suspectes en lymphographie. Prélèvement, au cours d'une laparotomie exploratrice, du ganglion indiqué par une flèche.

HISTOLOGIE : Aspect subnormal, à peine inflammatoire.

CAS n° 17.
Adénopathies suspectes en lymphographie. Prélèvement au cours de la splénectomie.

HISTOLOGIE : Hyperplasie réactionnelle.
Imprégnation hémosidérinique.

INVESTIGATIONS COMPLEMENTAIRES

L'HEMOGRAMME INITIAL (Tableau n° 7) confirme l'anémie. S'il n'est pas fait immédiatement après une série de transfusions, il montre un taux extrêmement bas de globules rouges : 1 à 2.000 000/mm3. Un chiffre inférieur n'est pas exceptionnel. Le malade de Kaznelson n'avait que 550 000 GR/mm3...

Ces hématies sont normochromes, leur forme n'est pas modifiée.

Une petite anisocytose est fréquente, dans le sens d'une macrocytose.

Les réticulocytes sont habituellement au-dessous de 10.000/mm3, souvent réduits à zéro, et cette réticulocytopénie, contrastant avec la profondeur de l'anémie est un des traits marquants de la symptomatologie sanguine, signant le caractère a-régénératif de l'anémie.

Bien qu'assez variable, le chiffre des globules blancs est toujours dans les limites de la normale : 3 à 10.000/mm3. Seuls 3 cas de notre série ont un chiffre un peu supérieur (3,6,13) : il s'agissait de 3 malades qui ont développé une leucémie ultérieurement.

Le plus souvent, on constate une formule normale : une tendance à l'inversion, une monocytose, sont des signes peu rassurants : elles sont observées dans les cas qui donneront lieu à une leucémie.

L'éosinophilie est fréquente. Elle va jusqu'à 13 % sans paraître avoir de signification particulière et se rencontre dans tous les groupes de malades, quel que soit le diagnostic ultérieur.

En comparant les chiffres de plaquettes, nous avons été surpris de constater la fréquence de l'hyperplaquettose initiale : 3 fois, elle allait de 500 à près de 900.000 plaquettes/mm3. Elle semble un peu plus fréquente dans les formes "idiophatiques", mais elle a été aussi décrite dans le cas de syndromes "malins" (Brafield), elle explique peut-être la fréquence des thromboses dans certaines observations.

Par contre, un chiffre initial bas (cas 3 et 8) a été observé dans 2 cas pré-leucémiques.

Du MYELOGRAMME INITIAL (Tab. n° 8), on peut tirer les renseignements suivants :

La richesse de la moelle est le plus souvent normale (16 fois), parfois franchement augmentée (2 fois), parfois diminuée (4 fois). Mais on peut difficilement compter sur l'appréciation cytologique, et les aspects histologiques seront parfois discordants.

Le nombre de cellules "blastiques" est normal, compris entre 1 et 5 %, dans la très grande majorité des cas, quelques cas entre 6 et 8 % ne correspondent pas forcément avec ceux qui se terminent en leucémie. Un seul cas atteint le chiffre limite de 10 %, un 2ème myélogramme fait un mois après ne montrant que 9 % de ces cellules. Lorsque ce chiffre est précisé dans la littérature, il est également normal.

Le pourcentage global des cellules de la lignée érythroblastique est toujours bas : 0 à 8 %, dans presque tous les cas. Parfois, le chiffre des premiers myélogrammes paraît relativement normal (il ne l'est pas en raison de l'anémie) : 15, 20 % . . Mais il baisse vite et l'érythroblastopénie se confirme. En concordance avec les cas de la littérature, nous n'avons conservé que les observations dans lesquelles le chiffre des érythroblastes était (d'emblée ou rapidement) < à 10 %. Ces quelques érythroblastes restants sont répartis à tous les stades de maturation, il n'y a pas de macro ni de mégaloblastose, il n'y a pas d'image de "blocage".

Proportionnellement, la lignée granuleuse paraît beaucoup plus riche : il est important de savoir s'il ne s'agit là que d'un reflet obligatoire sur le pourcentage du fait de l'érythroblastopénie, ou bien si la lignée est véritablement hyperplasique : seule l'histologie peut renseigner utilement sur ce dernier point.

Il est assez fréquent d'observer, soit un petit "blocage" à un stade quelconque de la série granuleuse, soit une proportion plus grande de formes "jeunes" (myéloblastes et promyélocytes).

Ces observations sont toutefois assez mineures, et n'ont été retenues que lorsque l'histologie confirmait cette augmentation de cellules immatures. Astaldi (9) dans l'étude caryométique de 4 cas d'érythroblastopénies pures, n'avait observé aucune anomalie de maturation de la lignée granuleuse. Elle n'a été retrouvée ici que dans les cas dont l'évolution ultérieure a été celle d'une leucémie, mais les anomalies initiales sont si discrètes qu'on peut à peine en faire un critère de différentiation.

La lignée mégacaryocytaire est, comme on pouvait s'y attendre, d'autant plus riche que le chiffre de plaquettes sanguines a été trouvé plus élévé. Elle est toujours présente, et quand les mégacaryocytes sont rares sur les frottis (cas 3 et 11) on les retrouve en biopsie médullaire (bien que diminués dans le cas n° 3).

Les autres lignées sont représentées : lymphocytes en nombre variable, faible en dehors des infiltrations leucémiques (cas 13 et 14) et des moelles peu riches (cas 11 et 15). Les monocytes sont rarement rencontrés, les histiocytes encore moins. Les plasmocytes, par contre, sont assez fréquents. Ils n'ont jamais de caractère pathologique. Leur pourcentage va assez facilement jusqu'à 6 %. Un cas à 13 % correspond à une phase pré-aplasique (cas n° 15).

De la REVISION CYTOLOGIQUE de ces lames, nous attendions plusieurs renseignements : confirmer ou infirmer la présence d'éventuels blocages de maturation, d'augmentation des formes jeunes de la lignée granuleuse : aucune réponse ferme ne peut être donnée à cette question. Il ne s'agit que d'une impression d'ensemble qu'il faudrait de nombreux étalements pour analyser (or la plupart ayant appartenu à des malades décédés n'ont pu être renouvelés).

Confirmer ou infirmer la présence de certaines cellules spéciales qui ont été décrites en cas d'érythroblastopénies : d'une part de petits

TABLEAU N° 7

HEMOGRAMMES INITIAUX

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
ERYTHROCYTES																						
millions / mm3	2,5	2,8	2,5	2,3	1,6	2,9	2,9	2,6	2,9	3,4	3,5	3,4	2,2	1,7	2,6	2,4	1,6	1,1	2	3	3,5	1,3
Hémoglobine (% de la norm.)	50%	53%	50%	48,5%	36%	59 %	62%	53%	60%	66,5%	72%	67%	42,5%	30,5%	51,5%	47%	38%	23%		57,5%	59%	29,5%
gm/100 ml	9	9	9	8,25	6,25	10	10,5	9	10	11,25	12,25	11,5	7,25	5,25	8,75	8	6,5	4		9,75	10	5
Valeur globulaire	1,04	0,96	1	1	1,1	1	1	1	1,1	0,98	1	0,99		0,94	0,97	0,97	1,18	1		0,98	0,80	1
Morphologie	An. Nle	An. Rouleaux	An. Nle	An. Polychr.	An.	An. Poik Polychr.	An. Poik Polychr.	An. Poik Rouleaux	An.				An.	Micro	An. Poik	An. Poik	Macro Polychr.			An.	An. Hypochr. discrète	An. Poik Pol
Réticulocytes	1,9%	0,3%	0,01%	0,6%	0,3%	2%	0,9%	0%	0,5%	0,0001%	0,1%	0,3%	0%	0,001%	0,1%	0,3%	2%	0%	1,5%	0,05%	0,5%	0,8%
Erythroblastes							3%															
THROMBOCYTES																						
nombre au mm3	500.000	200.000	80.000	400.000	230.000	150.000	200.000	150.000	240.000	400.000	380.000	200.000	220.000	240.000	200.000	410.000	460.000	450.000	Nles	700.000	410.000	890.000
Morphologie		Nle	Nle	Nle	Nle	Nle	Dysmorph. Pl. géantes	fine	Nle	Nle	Nle	Nle	Nle	Nle	Nle	Nle	Nle	Nle		Nle	Nle	Macro-thrombo.
Agglutination		+++	+	+++	+++	+++	++	+	++	++	+++	+++	++	+++	++	+++	+++	+++		++	+++	+++
LEUCOCYTES																						
nombre au mm3	8.200	5400	25.000	5000	7000	11.600	5600	9200	5400	5000	3400	3000	13.400	8000	4800	6000	5400	6400	5400	3000	9400	6200
Formule																						
Polynucléaires neutrophiles	71%	70%	70%	62%	41%	54%	35%	51%	65%	75%	58%	58%	23%	38%	45%	66%	64%	52%	58%	66%	64%	74%
Polynucléaires éosinophiles		4%		2%	3%		9%	1%	1%		1%	2%	1%	1%	8%	1%	4%		2%	1%	13%	2%
Polynucléaires basophiles		2%		1%			3%	1%				1%			2%	2%				1%		1%
Lymphocytes	28%	20%	20%	27%	20%	21%	39%	41%	20%	21%	34%	34%	72%	53%	41%	23%	26%	38%	37%	30%	18%	15%
Monocytes	1%	4%	6%	8%	31%	22%	11%	6%	14%	4%	7%	5%	4%	7%	4%	8%	6%	10%	2%	2%	5%	8%
Hémoblastes %																						
Variété indifférencié							3%							1%								
Myéloblastes						1%																
Promyélocytes																						
Myélocytes neutrophiles			2%		3%	1%																
Métamyélocytes neutroph.			2%		1%	1%																
Plasmocytes					1%			1%														

An = Anisocytose
Poik = Poikilocytose
Polychr. = Polychromatophilie

TABLEAU N° 8

MYELOGRAMMES INITIAUX

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Os ponctionné	?	S	S	S	S	S	S	S	S	I	S	I	S	S	S	S	S	S	?	S	S	S
Richesse du frottis	++	+	↘	+++	+	++	+	++	++	+	↘↘	+	+	+	↘	+++	+	++	↘	++	++	+
Cellules réticulaires		1						1		quelques											1	
Hémoblastes indifférenciés	0%	4%	2%	3%	2%	4%	10%	2%	6%	2%	1%	9%	4%	0%	5%	8%	3%	1	1	1	4	6
Série granulocytaire																						
Pourcentage global	69	78	94	73	76	84	44	85	74	90	51	70	22	37	46	76	74	88	70	88	86	59
Neutrophiles :																						
Myéloblastes	0	10	4	2	5	6	3	10	7	2	0	4	0	4	3	10	3	4	1	2	4	2
Promyélocytes	0,5	2	5	14	14	6	1	12	8	9	9	2	2	2	3	8	4	7	4	4	8	4
Myélocytes	1,5	13	11	15	8	13	2	8	14	22	10	12	5	7	1	13	18	12	7	19	6	7
Métamyélocytes	) 66,5	15	17	18	17	6	4	7	21	25	8	14	6	9	1	11	18	30	10	26	13	8
Polynucléaires		35	57	18	30	49	22	48	21	32	20	37	8	12	19	13	26	32	44	30	41	28
Eosinophiles :																						
Myélocytes		3		1	1	3	2					1		1	7	5	2	1	2	1	5	
Métamyélocytes				2			8							2	2	5	3			3	4	1
Polynucléaires				3	1	1	2		2		4		1		8	8		2		3	5	5
Basophiles	0,5														2	3			1			4
Série mégacaryocytaire	+++	++	Rares	+++	+	+	+	+	+	+	Rares (N x en BM)	+	+	++	+	+	+	+	+	+++	+++	+++
Série rouge																						
Pourcentage global	0	3	1	15	2	9	20	1	5	1	8	5	2	1	6	8	11	0	1	2	2	7
Proérythroblastes		1		0					1			4	1	1	2	1				1	1	1
Erythroblastes basophiles				1		1					2	1	1		1		2					1
Erythroblastes polychromatiques				2	1	1	3		2		2				1	2	5			1		1
Erythroblastes acidophiles		2	1	12	1	7	17	1	2	1	4				2	5	4		1		1	4
Séries non myéloïdes																						
Lymphoblastes														2								
Lymphocytes	15	12	3	9	13	1	18		8	6	44	14	72	60	27	5	11	9	28	5	1	25
Monocytes	0,5	1			3	2	8		4						3			2		2		2
Histiocytes																						
Plasmocytes	0,5	1			4			1	3	1		2			13	3	1			2	6	1

lymphocytes à cytoplasme particulièrement peu abondant, à noyau sombre et d'aspect condensé, qui seraient fréquents en cas de tumeur du thymus (222). Nous n'avons pu individualiser de telles cellules sur les lames de nos érythroblastopénies pures.

D'autre part, des cellules décrites par certains auteurs sous le terme d'hématogones, considérées comme "cellules souches" et qui seraient très fréquentes dans les anémies aplastiques (136). Il s'agit de cellules de petite taille, au noyau homogène, sans structure différenciée entourées d'un cytoplasme bleu foncé. Nous n'avons pas rencontré non plus de telles cellules sur l'ensemble de nos lames.

Les renseignements fournis par l'HISTOLOGIE MEDULLAIRE sont beaucoup plus importants (Tableau n° 9).

En revoyant l'ensemble des lames initiales, et en y précisant l'aspect de chacune des lignées, on peut noter les choses suivantes :

La lignée rouge est toujours franchement diminuée, voire absente.

Les 2 autres lignées peuvent être tout à fait normales. Mais on peut observer aussi des aspects hyperplasiques (sur les 2 lignées granuleuse et mégacaryocytaire ou sur 1 seule des 2) et des aspects hypoplasiques.

Apparemment, ces aspects sont peu significatifs. Ils ont cependant une grande importance si on les compare à l'évolution ultérieure :

C'est ainsi que :

Les moelles d'"hyperplasie" granuleuse correspondent dans tous les cas à de futures leucémies , qu'il y ait ou non augmentation des formes immatures, qu'il y ait ou non de la fibrose (cas 1, 3, 4, 6, 8)

Les moelles "hypoplasiques" correspondent à une pathologie diverse , mais toujours maligne : leucémie granuleuse (2) subaigüe (5) ou aigüe (9) cancer épithélial (10 et 11)

Les moelles "surnormales" où n'apparaît que le déficit rouge correspondent dans tous les cas à des observations reconnues jusqu'à présent comme "idiopathiques", qu'il y ait ou non une ébauche de fibrose, qu'il y ait ou non une proportion un peu élevée des cellules immatures.

Quant à l'hyperplasie de la seule lignée mégacaryocytaire, elle n'a pas de signification particulière, puisqu'elle existe dans tous les groupes. Elle paraît cependant plus fréquente dans les formes "idiopathiques".

Enfin l'aspect de la biopsie de moelle a permis 1 fois d'affirmer un diagnostic de leucémie lymphoïde chronique et 2 fois de soupçonner un diagnostic (Leucémie lymphoïde chronique, sarcome) qui a été confirmé par les biopsies ganglionnaires.

C'est dire la valeur de cet examen lorsqu'il est lu par un histologiste entraîné et mis au courant du problème. Il nous paraît fournir une excellente appréciation du pronostic ultérieur.

Il est difficile de se faire une idée des prélèvements histologiques qui ont été faits auparavant dans la littérature sur de tels malades.

La plupart des descriptions sont succintes, voire confondues avec la description des frottis, et il est difficile d'en tirer des données précises (tableau 9bis). Cependant, des descriptions autopsiques et des quelques rares compte-rendus après biopsie, il semble ressortir des notions semblables : les moelles subnormales réduites au seul déficit rouge s'observent dans les formes "idiopathiques" d'érythroblastopénie, 3 moelles "hypoplasques" correspondent à 1 toxique, 1 future aplasie et 1 cancer.

3 points méritent d'être soulignés dans nos propres résultats :

- En dehors des cas où un diagnostic précis (sarcome par exemple) est évoqué, les autres aspects ne sont pas spécifiques.

Toute hyperplasie granuleuse globale, qu'elle s'accompagne ou non de prolifération mégacaryocytaire, est évocatrice de leucémie myéloïde chronique. Nous verrons que parmi les malades où ce diagnostic a été porté, aucun d'entre eux n'avait de forme typique de leucémie myéloïde, aucun d'entre eux de chromosome Philadelphie.

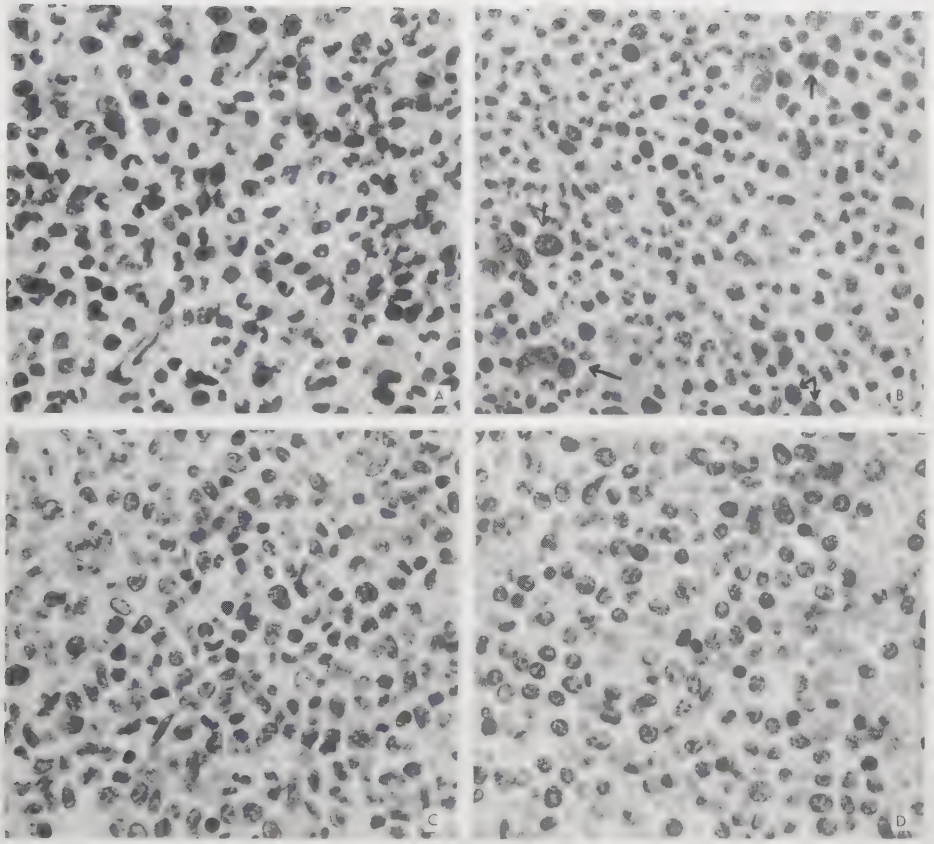
Deux fois un aspect de "spléromégalie myéloïde" a été décrit : pour les deux malades, nous avons la chance de posséder l'histologie splénique : elle n'a pas confirmé ce diagnostic.

Une autre fois, des nodules lymphoïdes ont été signalés : cet aspect isolé n'est pas non plus spécifique et il en existe même assez fréquemment chez l'adulte sans signification pathologique particulière (60).

C'est dire que l'interprétation de telles lames ne peut se passer du contexte clinique, ni au point de vue du clinicien, ni au point de vue du pathologiste ; et en définitive, c'est moins l'"image" réalisée qui compte, que l'existence ou non d'une atteinte de la lignée granuleuse.

- Pour beaucoup de malades, ces prélèvements ont été répétés. Ils nous ont renseigné utilement sur l'évolution que prenait la maladie. C'est ainsi que dans le cas n° 8 (photo) à l'hyperplasie granuleuse initiale a fait suite une infiltration blastique modérée puis diffuse, nous permettant de reconnaître la lenteur de l'installation de cette leucémie aigüe (85).

- Par contre, ces études histologiques se sont montrées décevantes quant à l'explication du mécanisme éventuel de l'érythroblastopénie : pas d'altérations particulières de la trame osseuse et très peu de la réticuline, pas de cellules extra hématopoïétiques, pas de zônes touchées électivement, pas de lésions vasculaires, pas d'anomalies constantes des cellules graisseuses comme l'avaient constaté Goodman et Block (116). L'image histologique, dans les cas purs, se réduit à un manque d'érythroblastes, ou à un déficit extrême, la coïncidence étant généralement concordante entre le pourcentage d'érythroblastes retrouvé en cytologie, l'appréciation de la richesse de la lignée rouge en histologie, et le taux d'incorporation globulaire du fer 59.



CAS n° 8 - Evolution histologique : A. Erythroblastopénie. Infiltration granuleuse. B. Apparition des premiers hémoblastes (indiqués par des flèches). On trouve alors de nouveau des groupements d'érythroblastes. C. Aspect de leucémie aiguë D. Inefficacité thérapeutique : infiltration diffuse à l'autopsie.

TABLEAU N° 9

HISTOLOGIE INITIALE

	Richesse moelle	ER.	GR.	Maturité	Mégas	Fibrose	Infiltr. lymphoïde	Diagn. histologique	Diagn. terminal
Cas n°1	+++	↘	↗	Nle	↗	+	0	Splénomégalie Myéloïde I - II	Leucémie granuleuse
Cas n°2	pauvre	↘	Nx	Nle	Nx	0	0	Hypoplasie non spécifique	Leucémie granuleuse
Cas n°3	+++	↘	↗	nombr. formes immatures	↘	+	0	Leucémie myéloïde chronique	Leucémie granuleuse
Cas n°4	Nle	↘	Nx ou ↗	Nle	Nx ou ↗	0	0	Aspect subnormal Discrète hyperplasie	Leucémie subaiguë
Cas n°5	↘	↘	Nx	Nle	Nx	0	0	Hypoplasie non spécifique	Leucémie subaiguë
Cas n°6	+++	↘	↗	nombr. formes mûres	↗	0	0	Leucémie myéloïde chronique	Leucémie subaiguë
Cas n°8	++	↘	↗	nombr. formes mûres	↘	0	0	Leucémie myéloïde chronique	Leucémie aiguë
Cas n°9	↘	in-analysable (raisons techniques)				0	0	Hypoplasie non spécifique	Leucémie aiguë
Cas n°10	↘	↘	Nx	Nle	Nx	0	N.L.	Hypoplasie non spécifique	Cancer gastrique
Cas n°11	↘	↘↘	↘	Nle	Nx	0	0	Hypoplasie non spécifique	Cancer rectal
Cas n°12	++	↘↘	↗	nombr. formes immatures	Nx	0	N.L. + anomalies réticuline	Sarcome	Sarcome
Cas n°13	+++	↘↘	↘	Nle	↘	0	Infiltr. diffuse + NL	Leucémie lymphoïde chronique	Leucémie lymphoïde chronique
Cas n°14	↘	↘↘	↘	Nle	↘	0	Infiltr. modérée mais diffuse	Suspicion de leucémie lymphoïde chronique	Leucémie lymphoïde chronique
Cas n°16	Nle	peu ↘	Nx	Nle	↗	0	0	Moelle subnormale	"Idiopathique"
Cas n°17	Nle	↘	Nx	formes immatures	↗	+ (ébauche)	0	Moelle subnormale (ou splénomégalie myéloïde ?)	"Idiopathique"
Cas n°18	Nle	↘	légère-ment ↗	formes mures	Nx	0	0	Moelle subnormale	"Idiopathique"
Cas n°19	++	↘↘	Nx	quelques formes immatures	Nx	++	0	Moelle subnormale	"Idiopathique"
Cas n°20	Nle	↘↘	↗	formes mûres	↗	0	0	Moelle subnormale	"Idiopathique"
Cas n°21	Nle	↘↘	↗	Nle	↗	0	0	Moelle subnormale	"Idiopathique"
Cas n°22	Nle	↘↘	Nx	Nle	↗	0	N.L.	Moelle subnormale	"Idiopathique"

(les cas 7 et 15 n'avaient pas eu d'histologie initiale)

N.L. = Nodules lymphoïdes

TABLEAU N° 9 bis

CONSTATATIONS HISTOLOGIQUES RAPPORTEES DANS LA LITTERATURE
(ET DANS NOS CAS EN CE QUI CONCERNE LES GANGLIONS ET LA RATE)

ANOMALIES	MOELLE	GANGLIONS	RATE
Hyperplasie myéloïde	Kloster, Ederer } moelles très riches sans aspect franchement anormal Brafield (Mégacaryocytaire)		Kloster Cas 1, 3
Hyperplasie lymphoïde	Moeschlin	Goodman Cas 17 Moeschlin	Moeschlin Cas 17 19
Hypoplasie lymphoïde			Sanchez
Hypoplasie globale non spécifique	Di Giacomo Entwistle Bergqvist		
Hyperplasie plasmocytaire	Tsai, Barnard Schaposnik Moeschlin		Barnard Moeschlin
Hypoplasie plasmocytaire	Ederer Linsk		
Hyperplasie réticulaire et mastocytaire	Kloster, Moeschlin Ederer, Eisemann Schaposnik		Cas 19
Eosinophilie	Kloster Tsai Seaman		Kloster
Moelle normale en dehors du déficit rouge (ou ganglion, rate : sans anomalies évidentes)	Goldstein, Seaman Mallarmé, Voyce Kaznelson	Kloster Cas 9 - 18	Hyperplasie diffuse : Loeb (2 cas), Tsai Eisemann, Ederer Sanchez, Bousser Voyce

Un problème (Tableau 9bis) pourrait être posé par la relative fréquence des amas lymphoïdes ou plasmocytaires dans ces moelles : constatée chez nos malades en cytologie, la réaction plasmocytaire est moins évidente en histologie, sauf dans les cas 9 et 15. Mais plusieurs auteurs la mentionnent dans la littérature (Schaposnik, Mœschlin, Tsai et Levin). Quelques nodules lymphoïdes ont été retrouvés dans notre cas n° 10, ils sont signalés par Goodman et Block, par Mœschlin et Rohr surtout coexistant avec une hyperplasie importante des corpuscules lymphoïdes de la rate et des foyers plasmocytaires (dans le cas de Barnard, c'est une infiltration plasmocytaire seule de la rate qui est retrouvée). Cette "réaction" lymphoïde ou plasmocytaire pourrait s'accorder avec certaines hypothèses pathogéniques dont nous reparlerons.

Les résultats des EXAMENS ISOTOPIQUES ont été consignés dans le tableau n° 10.

- le taux de la sidérémie a toujours été trouvé élevé, le plus souvent compris entre 2 et 3 mg/litre, mais quelquefois plus bas (3 cas) bien que la sidérophylline soit, dans tous les cas, saturée à 100 %.

- le nombre d'exponentielles est pratiquemment toujours de trois, comme cela se voit dans les insuffisances médullaires graves ou les an-érythroblastoses (tumeur du thymus ou maladie de Blackfan-Diamond). Dans quelques cas, ce nombre est réduit à deux, mais la difficulté d'affirmer techniquement ce résultat rend son interprétation délicate. La signification de cette 3ème exponentielle est hypothétique : réduction du compartiment métabolique du fer situé dans les cellules réticulaires de la moelle ?

- La lenteur du T/50 de la première pente, constante (sauf dans les 2 épreuves effectuées au cours d'une rémission) s'explique par le gros volume du pool plasmatique et la suppression du mouvement vers l'érythropoïèse (il ne persiste plus que celui qui s'effectue vers les compartiments échangeables et les réserves).

- Le taux du maximum d'incorporation permet de chiffrer de façon précise l'insuffisance de l'érythropoïèse. Ce sont ces chiffres qui sont les plus parlants : Dans certains cas (10, 13, 14, 18, 19, 20) l'incorporation du Fer/59 est absolument nulle, ce qui signifie que l'érythropoïèse est totalement absente (ce qu'on observe là encore dans les tumeurs du thymus et la maladie de Blackfan-Diamond). On peut en rapprocher les cas 5 et 11 qui n'avaient que 2 % d'incorporation. Sept autres cas (1, 2, 4, 8, 16, 17, 22) ont un taux d'incorporation compris entre 5 et 15 %. Il s'agit d'un déficit incomplet mais encore très profond puisque ce chiffre est de toutes façons inférieur à la plupart des insuffisances médullaires, n'étant observé que dans les aplasies graves (idiopathiques ou toxiques) (78-109).

2 malades ont un chiffre initial de 50 et 41 % mais il s'agit d'un premier examen : le déficit se complète ensuite, et quelques mois plus tard, elles n'ont plus que 13 et 8 % d'incorporation.

RESULTATS DES ETUDES ISOTOPIQUES DANS 18 CAS
(Laboratoire du Pr Ag. Y. Najean)

	Sidérémie mg/l	Nombre d'exponentielles	T/2 de la pente n° 1 (heures)	Maximum d'incorporation	Mouvements vers les réserves	Taux d'hémolyse au Cr51 %/24h	Comptages extern. SJ1/SJo	FJ1/FJo
Valeurs normales	$1 \pm 0,2$	2	$1,58 \pm 0,8$	90 ± 5 %	0,10 - 0,15mg/kg/j	$<1,5$ % /j	$2,2 \pm 0,4$	$1 \pm 0,2$
Cas n° 1	2,9	3	3,3	5 %	0,32	0,83 %	1,1	2,5
Cas n° 2	2,15	2	2,8	11 %	0,35	1,7 %	1,5	2
A/ Cas n° 4	1,4	3	2,83	41 %	0,17	0,83	1,9	2
B/ Cas n° 4	2	2	5	8 %	0,28	1,6 %	1,3	2,6
Cas n° 5	2,20	3	5,8	2 %	0,38	0,83 %	0,95	3,1
Cas n° 7	3	/	3,5	20 %	0,26	/	1,65	2
Cas n° 8	2,3	3	5,25	6 %	0,25	1 %	0,80	2,5
Cas n° 9	2,1	3	3,5	au moins 28 % (5e j.)	non calculable (hémorragies)	5 % (hémorragies)	1,1	1,75
A/ Cas n° 10	2,4	3	3,6	0 %	0,26	1 %	0,76	2,4
B/ Cas n° 10	0,9	2	1,1	86 %	/	/	2	1,1
Cas n° 11	2,15	3	4,6	2 %	0,18	2,4 %	0,88	2,28
Cas n° 13	2,3	2	4,66	0 %	0,38	5,4 %	1	2,2
Cas n° 14	2,3	3	1,7	0 %	0,38	/	0,8	1,6
A/ Cas n° 16	2	2	2,1	50 %	0,22	2,8 %	2,08	1,57
B/ Cas n° 16	3,4	3	3,2	13 %	0,46	2,8 %	1,5	2
Cas n° 17	3,25	3	3,9	10 %	0,40	2,4 %	1,40	2,55
A/ Cas n° 18	2,4	3	4,33	0 %	0,22	0,83 %	0,78	2,6
B/ Cas n° 18	2,75	2	1,17	90 %	0,26	non faite	2,15	0,95
Cas n° 19	2,4	3	2,8	0 %	0,45	2,2 %	1,45	1,75
Cas n° 20	2,15	3	4	0 %	/	/	1	1,8
Cas n° 21	1,95	2	3,9	11 %	0,22	1,7 %	1,05	2,1
Cas n° 22	2,8	2	3,45	15 %	0,21	1,1 %	1,13	1,47

2 malades ont guéri sous corticothérapie : l'incorporation est alors passée, dans les 2 cas, de 0 à 90 et 86 % (parmi les 3 malades ayant répondu à la corticothérapie à fortes doses, se trouvent 2 incorporations à 0 % et une à 10 %, encore ce dernier a-t-il moins bien répondu au traitement, Il semblerait donc qu'une incorporation nulle soit une indication à la corticothérapie. Cependant 4 autres essais ont été faits dans les mêmes conditions, qui ont donné 4 échecs (2 leucémies lymphoïdes chroniques et 2 "idiopathiques")).

Les mouvements du fer vers les réserves sont augmentés, plus que dans les aplasies primitives. Cet accroissement, de signification hypothétique, expliquerait la facilité avec laquelle ces malades développent une hémochromatose.

Le taux d'hémolyse , mesuré au Cr51, est souvent un peu supérieur à la normale, mais très modérément. Dans aucun cas il n'est même suffisant pour laisser soupçonner une iso-immunisation.

Les comptages externes représentent un moyen de contrôle des faits de calcul. Ils montrent aussi que l'os est "vide", ce qui confirme qu'il s'agit bien là d'une an-érythropoïèse et non d'une érythropoïèse inefficace.

EN RESUME : ces examens nous ont permis de chiffrer l'insuffisance de l'érythropoïèse qui dans le syndrome de Kaznelson correspond à une incorporation globulaire du Fer/59 inférieure à 15 % pouvant aller jusqu'à des valeurs nulles. Ils permettent d'affirmer l'absence d'érythropoïèse inefficace intra osseuse, ou d'érythropoïèse extra médullaire. Ils ne nous ont pas fourni d'indications particulières quant à l'évolution ultérieure (les incorporations nulles n'ont pas le plus mauvais pronostic, le taux d'incorporation initial ne semble pas avoir de relations avec le diagnostic ultérieur).

Quelques rares examens isotopiques ont été publiés dans la littérature des érythroblastopénies sans thymome : leur résultat ne comporte le plus souvent que le taux d'incorporation globulaire : 0 % pour les malades de Linsk, Sanchez, Goldstein, Mallarmé. 23 % pour le malade d'Entswistle. 4 et 5 % chez les 2 frères de Loeb, qui ne récupèrent qu'une incorporation à 23 % et 26 % après splénectomie.

Quant aux dosages de la sidérémie, signalés beaucoup plus souvent, ils donnent des résultats identiques à nos propres cas.

De l'étude des CARYOTYPES, faite dans 8 cas, nous attentions, d'une part, de nous préciser s'il existait ou non un chromosome Philadelphie dans les cas où une leucémie myéloïde atypique était discutée, d'autre part de voir s'il serait possible de classer les syndromes de Kaznelson sur la base de certaines anomalies.

Dans aucun cas il n'a été retrouvé de chromosome Philadelphie (cette étude avait pu être faite dans 5 des 6 cas où ce diagnostic était discuté.)

Mais les anomalies trouvées par ailleurs n'étaient guère spécifiques et ne nous autorisent à aucune classification : sur 74 mitoses analysées (3 à 25 selon les cas), la majorité était euploïde, mais les mitoses aneuploïdes étaient plus fréquentes que chez les sujets normaux:

- 7 mitoses pseudodiploïdes
- 18 mitoses hypoploïdes
- 8 mitoses hyperploïdes

Ces anomalies n'avaient pas de systématisation nette. Tout au plus a-t-on trouvé dans 1 cas (n° 6) une hypoploïdie portant sur l'absence d'un chromosome G sur 3 mitoses à 45 chromosomes analysées, et sur une mitose à 48 chromosomes (qui comportait en plus 1 B et 2 C supplémentaires).

Dans un autre cas (n° 20), sur 3 mitoses pseudodiploïdes, on a trouvé 1 C supplémentaire, où manquaient 2 fois 1 D et 1 fois 1 G. Ces anomalies sont trop peu nombreuses pour affirmer l'existence d'un "clone" anormal.

Dans 2 cas, (19 et 20) on a trouvé un nombre important d'anomalies de la chromatide. (simple solution de continuité, de type "gap", ou déplacement de fragments réalisant des "cassures").

Des lésions de ce type ont été décrites dans la maladie de Fanconi (32-130-223-224-227-239). Si chez le sujet normal, surtout âgé, ces "cassures" peuvent s'observer, leur nombre dépasse rarement 4 % (Schwift) à 8 % des mitoses (Bloom). Dans nos 2 cas, comme dans la maladie de Fanconi, ce chiffre atteint 30 à 40 %.

Considérées plus comme une susceptibilité anormale aux cassures chromosomiques provoquées par les agents externes (radiations, virus) dans la maladie de Fanconi, il se pourrait également que ces anomalies n'aient qu'une valeur relative dans nos cas, survenant chez des sujets ayant subi un certain nombre d'examens radiologiques et une étude isotopique.

Le nombre élevé de mitoses aneuploïdes peut aussi n'avoir qu'une valeur discutable, en fonction de ces examens et de l'âge des sujets.

Cependant, ces faits sont à noter (à confirmer éventuellement sur des cas nouveaux) étant donné la relation de fréquence que l'on commence à connaître, entre les maladies où s'observent des anomalies chromosomiques et chromatidiennes, et la survenue de leucémies (26-240-241-31-104-108-218). La fréquence des leucémies dans notre groupe de malades, et les quelques publications récentes (212) faisant état d'anomalies particulières dans des syndromes voisins * laissent à penser que cet examen pourrait devenir intéressant au point de vue pathogénique sur un groupe de malades plus important.

Dans la littérature, un seul cas d'érythroblastopénie de Kaznelson a comporté une étude chromosomique : il s'agit du malade de Brittingham et Lutcher où l'étude avait été faite sur le sang et n'avait pas montré d'anomalies.

---

* Zône achromatique sur un chromosome A1 dans un cas de maladie de Blackfan-Diamond, (241bis) - trisomie 21 avec endoreduplication partielle dans 1 cas d'aplasie idiopathique (93) - absence de chromosome du groupe 6-12 dans 3 cas d'"anémie réfractaire" avec hyperplasie granuleuse et thrombopénie, publiés par Freireich et col. (102).

Quant aux phosphatases alcalines leucocytaires, elles n'ont montré aucun résultat significatif.

Phosphatases alcalines leucocytaires dans nos 22 cas

(L = leucémie)

	⩽10	10 à 100	100 à 200	>200
Cas rapportés - diagnostics correspondants	3 (1è période) L granuleuse	3 (2è période)	3 (période terminale)	
	2 (1è période) L granuleuse	2 (2è période)	5 L. subaigüe	5 L. subaigüe
	8 L. aigüe	4 L. subaigüe	16 "idiopathique"	11 cancer rectal
	19 "idiopathique"	6 L. subaigüe	20 "idiopathique"	14 L. lymphoïde chronique
			21 "idiopathique"	22 "idiopathique"

Comme il est habituel dans ces cas là, (34) les DOSAGES D'ERYTHROPOIETINE, faits dans les cas 4, 19, 20 et 22, ont donné des résultats nettement supérieurs aux chiffres normaux : incorporation du fer radioactif dans les hématies de souris rendues polyglobuliques par transfusion : 20 à 30 % en moyenne pour des témoins <1 % . Ces résultats semblent suggérer qu'il ne s'agit pas d'une insuffisance d'érythropoïétine, et que son augmentation, comme au cours de certaines aplasies pourrait être due à l'absence de "consommation".

ENQUETE IMMUNOLOGIQUE : Les résultats en sont consignés dans le Tableau 11. Anticorps antiérythrocytaires, leucocytaires, plaquettaires (Tableaux 12 et 13).

Sur 22 malades, on retrouve 4 fois un test de Coombs positif, durant une longue période, retrouvé à plusieurs reprises. Les antiglobulines spécifiques utilisées pour la réaction montrent qu'à la surface des hématies est fixée tantôt une γG globuline (cas n° 14) tantôt le complément associé à une γM globuline (cas n° 17 et 21) tantôt à la fois les 2 types de globulines (cas n° 10). L'élution de la globuline a permis de caractériser la spécificité de l'anticorps dans nos cas 14 (anti-nl) et 21 (anti I). Ces quatre malades comprennent 2 érythroblastopénies "idiopathiques", une leucémie lymphoïde chronique, et un cancer de l'estomac. Chez 3 autres malades, on a trouvé passagèrement une réaction de Coombs positive (cas 1, 5 et 9) mais cette anomalie n'a été que transitoire, a coïncidé avec la formation d'isoanticorps transfusionnels, et nous ne pouvons lui accorder une valeur analogue. Ces 3 derniers malades ont développé ultérieurement une leucémie (granuleuse 1 fois, subaigüe 1 fois, aigüe 1 fois).

	Protides (g/l)	γ Glob. (g/l)	I. El.	Anticorps auto	Anti-érythro. iso	Anti-GB	Anti-Pl.	W.R.	Latex	A.N.F.	anti DNA	Anti Est.	Anti-Thyr.	Autres anticorps	Anti-cardio lipides	P. et B.	Plasmocytose médullaire	Cuti-réaction tuberculine
Cas n°1	63,5	11	Nle	passagèrement ⊕	anti E anti Kell	⊕	⊖	/	/	0	/	⊖	⊖		⊖	/	0 à 6 %	⊕
Cas n°2	63	8,5	IgA et M Nx ↘ IgG	⊖	⊖	⊖	⊖	0	$\frac{1}{200}$ < ⊕ < $\frac{1}{2000}$	C.M. 1/1 ⊕	/	⊖	⊖		⊖	1/5 - 0 - 0	1 à 3 %	/
Cas n°3	67,5	12	/ ˅	⊖	⊖	⊖	⊖	/	/	/	/	/	/		⊖	/	0 à 1 %	⊖ IDR 50 ⊕
Cas n°4	61	24	/	⊖	⊖	⊖	⊖	/	/	/	/	/	/		⊖	/	0 à 6 %	⊖ IDR 10 ⊕
Cas n°5	78	43,5 (β+γ)	↗ modérée Ig A et M importante IgG	passagèrement ⊕	⊕	⊕	+++	/	/	M 1/1 ±	/	⊖	⊖		⊖	/	0 à 4 %	⊖
Cas n°6	64	11	Nle	⊖	⊖	⊖	⊕	/	$\frac{1}{200}$ < ⊕ < $\frac{1}{2000}$	0	/	/	/		/	/	0 %	⊕
Cas n°7	86	21	↗ modérée Ig A et M importante IgG	⊖	⊖	⊕	⊖	/	/	/	/	/	/		⊖	/	0 à 6 %	/
Cas n°8	61,5	21	↗ Ig A, M, G	⊖	⊖	⊖	⊖	0	0	/	/	/	/		/	/	1 à 3 %	⊖ période termin.
Cas n°9	75	17	Ig A et M Nx ↗ Ig G	passagèrement ⊕	anti E anti Le a	⊕	⊕	/	/	homogène ⊕ 1/500	⊖	⊖	⊖		⊖	/	3 à 11 %	⊕
Cas n°10	A 74 / B 55	15 / 3,5	Au début Nle	⊕ γG + γM	⊖	⊕	⊖	0 ou 1/4	0	C.H. ⊕ 1/1	⊖	⊖	⊖		⊖	1/5 - 0 - 0	0 à 2 %	/
Cas n°11	70	17	Ig M Nle ↗ Ig A et G	⊖	anti Kell	⊕	⊖	/	/	0	/	/	/		⊖	/	0 à 2 %	⊕
Cas n°12	70	17,5	Ig M Nle ↗ Ig A et G	⊖	⊖	⊖	⊖	0	+ 1/320e	0	/	/	/		/	/	2 %	⊕⊕
Cas n°13	56,5	6,5	/	⊖	⊖	⊖	⊖	0	0	M ⊕ 1/1	⊖	⊖	⊖		⊖	/	0 à 1 %	⊖
Cas n°14	65	6	paraprotéine Ig G	⊕ γG	⊖	⊕	⊕	0	$\frac{1}{200}$ < ⊕ < $\frac{1}{2000}$	0	⊖	⊖	⊖	anti-mito-chondrial ⊕ (Doniach)	⊖	/	0 à 11 %	⊖
Cas n°15	71	16,5	/	⊖	⊖	⊖	⊕	/	/	/	/	/	/		⊖	/	2 à 13 %	/
Cas n°16	67	18,8	↗ Ig A, M, G	⊖	⊖	⊕	⊕	0	0	C.M. ⊕ 1/50	⊖	⊕	⊖		/	1/60-0-1/10	0 à 4 %	⊖
Cas n°17	63,5	11	↗ Ig A, M, G secondaire	⊕ γMC'	anti C + D anti Kell anti Kpa	⊕	⊕	0	0	0	/	⊖	⊖		⊖	1/10-0-0	0 à 3 %	⊖
Cas n°18	56,5	8,5	Nle	⊖	⊖	⊖	⊖	0	0	0	/	⊕ 1/10	⊖		⊖	1/10-0-0	0 à 1 %	⊖
Cas n°19	70	25	↗ Ig A, M, G	⊖	⊖	⊕	⊕	0	0	0	/	⊖	⊖	antimuscles ⊖	⊖	/	0 %	⊕
Cas n°20	70	16,5	Ig A Nle ↗ Ig M et G	⊖	⊖	⊕	⊖	0 ou 1/8	0	0	/	⊖	⊖	antimuscles ⊖	⊖	1/40-0-1/5	1 à 2 %	⊕
Cas n°21	87	20,5	↗ Ig A, M, G	⊕ γMC'	⊖	⊕	⊕	1/4	0	C.M. ⊕ 1/10	⊖	⊖	⊖		⊖	1/60-0-1/5	0 à 6 %	⊖
Cas n°22	63	13	Nle	⊖	⊖	⊕	⊕	/	/	H.M. ⊕ 1/1	/	⊕ à ⊕ 1/1	⊖		/	/	1 à 2 %	/

TABLEAU N° 11 RECHERCHE D'ANOMALIES IMMUNOLOGIQUES

TABLEAU N° 12

ERYTHROBLASTOPENIES AVEC TEST DE COOMBS ⊕

	Nombre de cas		Diagnostic
Dans notre série (sur 22 cas)	4	1	LLC γ G
		1	Cancer γ G + γ M
		2	"Idiopathique" γ MC'
	+ 3 tests passagèrement ⊕		3 leucémies
	Nombre de cas		Diagnostic
Dans la littérature (sur 15 cas où le résultat de ce test est mentionné)	4	1	Toxique
		1	Pré-aplasie
		2	"Idiopathique" (spécificité non précisée)
Erythroblastopénies avec thymome et Coombs ⊕	5 cas		

TABLEAU N° 13

FREQUENCE DES ANTICORPS TRANSFUSIONNELS
COMPAREE A CELLE DES AUTO-ANTICORPS

Nombre de cas étudiés	Auto-anticorps anti-Erythrocytaires	Iso-anticorps anti-Erythrocytaires	Anticorps anti-leucocytes	Anticorps anti-plaquettes
22	4 cas (+ 3 passagers)	5 cas	13 cas	10 cas

TABLEAU N° 14

ANTICORPS ANTINUCLEAIRES - REPARTITION DES CAS

Cas	Age	Sexe	Type de la réaction	Dilution	Diagnostic final
2	68	F	Aspect cerclé et moucheté	1/1	L. granuleuse
5	70	M	Aspect moucheté (faible)	1/1	L. subaiguë
10	67	F	Aspect homogène et cerclé	1/1	Cancer gastrique
13	67	F	Aspect moucheté (faible)	1/1	L.L.C.
16	58	F	Aspect cerclé et moucheté	1/50	Aplasie
21	70	M	Aspect cerclé et moucheté	1/10	"Idiopathique"
22	60	F	Aspect homogène et moucheté	1/1	"Idiopathique
9	68	F	Aspect homogène, fortement positif	1/500	L. aiguë
			Diminution progressive	1/10	Absorption d'INH antérieure
			+ Suspicion de cellules LE		

Ce test est mentionné 15 fois dans la littérature. 4 fois aussi, il est positif (39-88-116-75). Ces 4 cas comportent 2 érythroblastopénies apparemment guéries par splénectomie (Bousser, Eisemann) d'une période érythroblastopénique très prolongée (elle va jusqu'à près d'un an dans le cas de Damesbek, ce qui la fait sortir du cadre des "crises aplasiques" des anémies hémolytiques). Des 2 autres cas, l'un se terminera en aplasie (Di Giàcomo et col) l'autre concerne une érythroblastopénie médicamenteuse (Goodman et Block) : un test de Coombs très positif est retrouvé à l'occasion d'une érythroblastopénie à l'isoniazide, chez un sujet non transfusé. Après suppression du toxique, les érythroblastes réapparaissent, l'intensité du test de Coombs diminue. Elle augmente lorsqu'on reprend l'isoniazide en même temps que les érythroblastes disparaissent de nouveau. Ce cas avait si bien simulé une anémie hémolytique à auto anticorps symptomatique d'un sarcome, qu'on avait fait la biopsie d'un petit ganglion axillaire qui s'est en fait avéré bénin. Ce n'est que secondairement qu'on a pu faire la preuve de la responsabilité de l'isoniazide.

37 cas étudiés : 8 réactions positives. Ces faits montrent à l'évidence une augmentation de la fréquence des auto anticorps antiérythrocytaires dans les érythroblastopénies chroniques. Si, dans le cadre des anémies hémolytiques acquises, cette association reste du domaine de l'exception (Homberg), dans le cadre du syndrome de Kaznelson, et même en contestant la valeur de ceux qui ne sont que passagèrement positifs, on doit tenir compte de cette fréquence de la positivité du test de Coombs, quelle que soit l'interprétation qu'on en donne. Elle est d'autant plus remarquable que chez 3 des 4 malades de notre série, on n'a jamais trouvé d'iso anticorps anti-érythrocytaires, même après de nombreuses transfusions (on a par contre trouvé des anticorps anti-leucocytaires 3 fois et anti-plaquettaires 2 fois).

Sur nos 22 malades, 17 n'ont jamais fabriqué d'iso anticorps anti-érythrocytaires, même après plusieurs années et de nombreuses transfusions (ceci avait déjà été noté par Diamond à propos des érythroblastopénies congénitales). Par contre, les anticorps anti-leucocytaires et plaquettaires sont fréquents (Tableau n° 13).

Les iso anticorps transfusionnels étaient de spécificité anti E (2 fois) anti Kell (3 fois) anti C+D (1 fois) anti Le^a (1 fois) anti Kp^a (1 fois). Un même malade (cas n° 17) a développé successivement des anticorps anti C+D, anti Kell, anti Kpa. C'est le seul malade ayant fabriqué des iso anticorps parmi nos 4 cas dont la réaction de Coombs est positive.

Autres anticorps :

La réaction de Waaler Rose faite dans 12 cas a toujours été négative, ou positive à 1/4 ou 1/8. Le malade d'Ederer a eu (à la période terminale) une réaction de Waaler Rose positive à 1/356è en même temps qu'une augmentation du taux des agglutinines froides. Le test au Latex a été trouvé 9 fois négatif, 1 fois positif à 1/320è, 3 fois positif entre 1/200 et 1/2000è (un de ces derniers cas comportait en outre une paraprotéine de type Ig G).

Les anticorps antinucléaires ont été étudiés dans 17 cas. 8 fois ils étaient complètement absents. 8 fois la réaction était faiblement positive (aspect moucheté des noyaux, parfois cerclé, voire homogène, mais avec serum non ou peu dilué). 1 seule fois la réaction était fortement positive jusqu'à la dilution de 1/500è : il s'agissait d'une femme ayant reçu pendant près d'un an un traitement à l'isoniazide. Cette réaction est devenue de moins en moins forte, pour n'être positive qu' avec le sérum dilué à 1/10è quelques mois après l'arrêt du médicament (tableau 14). La recherche d'anticorps antinucléoprotéines et anti DNA a été constamment négative, y compris dans ce dernier cas.

Tous ces résultats ne paraissent guère significatifs : il s'agit de sujets âgés (47-121). Parmi les huit malades ayant des anticorps antinucléaires, il y a 5 femmes, et les réactions ne sont que faiblement positives.

Des anticorps anti estomac ont été recherchés 14 fois. Négatifs 11 fois, ils ont été trouvés 3 fois faiblement positifs (anticorps anticellules pariétales) : 1 cas pré-aplasique et 2 cas "idiopathiques".

Des anticorps anti thyroïdiens ont été recherchés 14 fois. Ils ont toujours été négatifs, quelle que soit la méthode utilisée. Anti-muscles 2 fois : 2 fois négatifs. Enfin, dans 1 cas (n° 14) un anticorps anti-mitochondrial a été retrouvé dans le laboratoire de Madame Doniach : il s' agit là d'un anticorps rare, qui n'a été retrouvé jusqu'à maintenant que dans les cirrhoses primitives.

Les anticorps anti-cardio-lipides ont été recherchés 17 fois. Ils étaient constamment négatifs comme dans les 15 cas de la littérature où ils sont mentionnés. Une réaction de Paul et Bünnel a été effectuée 7 fois, donnant le titre (bas) des hétéro-agglutinines.

Dans l'ensemble, les anomalies sont donc rares, ou peu significatives.

L'étude des protéines montre des variations plus fréquentes : (tableau 15)

6 cas d'hypergammaglobulinémies (diffuses ou prédominant sur les IgG en immuno électrophorèse) allant de 20 à 25 g/l (43,5 g dans le cas n° 5, mais il s'agit d'un "bloc" β et γ)

5 cas d'hypogammaglobulinémies (de 8,5g- avec diminution des IgG en immuno électrophorèse à 3,5 g/l dans le cas le plus accentué)

1 cas avec paraprotéine de type IgG

Les Hypogammaglobulinémies, la paraprotéinémie, nous paraissent de plus de valeur que les hypergammaglobulinémies dont 2 cas n'ont été observés (à un taux important il est vrai) qu'à la période terminale de la maladie, à un stade où pourrait jouer le retentissement hépatique de l'hémochromatose. Toutefois 4 cas avaient d'emblée une hypergammaglobulinémie, et cette anomalie est peut-être à rapprocher de la fréquence avec laquelle on observe une petite infiltration plasmocytaire de la moelle (allant jusqu'à 6 et même 11% de plasmocytes) chez ces malades.

TABLEAU N° 15

ANOMALIES PROTIDIQUES (GLOBULINES)

Cas étudiés	Hypergamma globulinémie		Hypogamma globulinémie		Dysglobulinémie	
	Nombre	Diagnostic	Nombre	Diagnostic	Nombre	Diagnostic
22 cas personnels	2 2 2	L. aiguë L. subaiguë "Idiopathique"	1 1 2 1	L. granuleuse Cancer gastrique L.L.C. "Idiopathique"	1	L.L.C. (para-protéine-type IgG)
20 cas de la littérature où ce chiffre est précisé	1 1 1	L. aiguë cancer bronchique "Idiopathique"	1	"Idiopathique"	1	"Idiopathique" (paraprotéine type IgG)
Nbre total	9		6		2	

TABLEAU N° 16

MANIFESTATIONS ASSOCIEES AUX ERYTHROBLASTOPENIES
TABLEAU COMPARATIF :
AVEC TUMEUR THYMIQUE ET SANS TUMEUR

Manifestations	Nombre de cas	
	. T.T.	sans T.T.
Myasthénies	[8]	0
Aplasies secondaires	6	3
Leucémies	1	[16]
Sarcomes	1	1
Cancers	5	6
Hypo ou agammaglobulinémies	5	4
Auto anticorps anti-érythrocytaires	5	8
Associations : Coombs ⊕ hypogammaglobulinémie	2	1
Anticorps antinucléaires	8 * (1/10 à 1/500)	7 (habituellement faibles)
Cellules L.E.	2	1
Paraprotéinémies	0	2
Pemphigus	1	1

*Quatre de ces huit cas nous ont été aimablement signalés par le Dr A. Cannat qui en avait fait l'étude.

Les imunoélectrophorèses nous ont permis de constater que les augmentations ou diminutions du taux des gammaglobulines provenaient surtout des variations des IgG, de confirmer le caractère normal des autres fractions protéiniques (B_1A globuline notamment) de découvrir la paraprotéine du cas n° 14 : avec sa détection, coïncide une période d'hypergammaglobulinémie et une petite infiltration plasmocytaire de la moelle.

Les explorations faites à ce sujet dans la littérature sont très fragmentaires

Une hypergammaglobulinémie est signalée 3 fois (210-92-217)
Une hypogammaglobulinémie 1 fois (157) avec semble-t-il réduction extrême ou absence de plasmocytes sur les myélogrammes)
Une paraprotéinémie 1 fois chez un homme de 47 ans ayant survécu 9 ans à une érythroblastopénie, apparemment "idiopathique" jusqu'à l'autopsie (247).

Par analogie avec certains cas de thymomes (245) nous avons tenté de rechercher des troubles de l'hyper sensibilité retardée. Cette étude étant en grande partie rétrospective, nous n'avons pu obtenir que des renseignements fragmentaires. C'est pourquoi nous préférons signaler seulement, sans en tenter aucune interprétation, la fréquence avec laquelle la cuti réaction à la tuberculine a été notée comme négative (7 fois, pour 9 fois povitive). Elle l'était notamment dans 2 cas où des lésions tuberculeuses ont pu être découvertes, 1 fois à l'autopsie (cas n° 14) et 1 fois sur des ganglions médiastinaux prélevés par médiastinoscopie (cas n° 16).

Sur le tableau 16 nous avons rapproché les anomalies immunologiques, (en même temps que certaines manifestations cliniques), retrouvées dans les érythroblastopénies avec et sans tumeur du thymus :

Dans les 2 syndromes, les auto anticorps anti-érythrocytaires sont fréquents, les anomalies des protéines signalées. Dans les 2 cas on peut retrouver des cellules L.E. Les différences portent, d'une part sur la forte positivité des anticorps antinucléaires en cas de thymome, (elle est faible dans nos cas) d'autre part sur la plus grande fréquence (mais le chiffre en est trop faible pour convaincre) des paraprotéines dans les érythroblastopénies pures.

Parmi les manifestations cliniques, on retrouve à égale fréquence l'association des cancers, sarcomes, aplasies secondaires. La myasthénie n'existe qu'en cas de thymome. Les leucémies, fréquentes dans le groupe des érythroblastopénies pures, sont pratiquemment inconnues dans l'autre groupe : nous n'en avons retrouvé qu'un cas (leucémie pauci leucoblastique) cité dans la thèse de Schaison (219).

Cette pathologie associée représente un des centres d'intérêt des syndromes de Kaznelson . Elle en domine l'évolution. Elle n'a pas de rapport constant avec telle ou telle anomalie biologique, et en particulier, l'analyse de nos cas nous a montré qu'on ne pouvait individualiser d'

une part les érythroblastopénies "malignes", préleucémiques en particulier, et les érythroblastopénies "avec anomalies imunologiques" d'autre part. Ces dernières appartiennent aussi bien à la pathologie maligné, et représentent sans doute plus un mécanisme physiopathologique ubiquitaire qu'une entité véritable.

CHAPITRE II

EVOLUTION ET CLASSIFICATION CLINIQUE

ALLURE EVOLUTIVE : L'HETEROGENEITE DU SYNDROME.

Au terme de ces investigations, conduites généralement après une évolution de quelques mois où l'anémie avait eu tous les caractères du syndrome de Kaznelson, notre groupe de malades se divisait en trois :

Ceux pour lesquels une étiologie probable avait été suspectée dès les premiers examens, et facilement affirmée : 2 cas (12 - 13).

Ceux pour lesquels un diagnostic avait été évoqué alors, mais dont la confirmation n'a été que plus tardive, parfois après plusieurs mois ou plusieurs années : 6 cas (3-5-6-7- 14-15).

Ceux enfin pour lesquels on n'a retenu aucun élément d'orientation après ces premiers examens : Parmi ceux-ci, un certain nombre n'ont toujours pas d'autre diagnostic que celui d'érythroblastopénie "idiopathique" :

- vivants : 5 cas (17-18-19-20-21)
- décédés : 1 cas (22)

D'autres au contraire, ont eu une évolution particulière, conduisant à un diagnostic différent à un moment quelconque de l'affection (y compris en période terminale ou à l'autopsie) = 8 cas (1-2-4-8-9-10-11-16).

Ces évolutions (durée et diagnostic) ont été résumées dans le tableau n° 17. A titre d'indication, ont été relevés les hémogrammes et myélogrammes terminaux de nos malades : leur comparaison avec les tableaux initiaux permettra de juger l'évolution des syndromes hématologiques (Tableaux 18 et 19).

Dans la littérature non plus, les érythroblastopénies ne restent pas toujours "idiopathiques"... Dans certains cas, on finit par soupçonner la responsabilité d'un médicament, notion confirmée par l'efficacité thérapeutique de l'arrêt du produit, la rechute à sa reprise (43). Dans d'autres cas, se complète une aplasie (75). Dans d'autres, malgré une évolution apparemment sensible au traitement cortisonique, se révèle une leucémie qui en abrège l'évolution (210). Parfois encore, c'est l'autopsie qui permet de découvrir un petit épithélioma (243).

C'est dire que -sans présumer du mécanisme qui lie l'érythroblastopénie à ces tableaux cliniques- ils constituent suffisamment de cadres pathologiques différents pour confirmer le caractère hétérogène du syndrome de Kaznelson.

En tenant compte de tous les cas décrits jusqu'à ce jour, il nous semble qu'on peut provisoirement démenbrer ces érythroblastopénies "apparemment primitives" en huit cadres cliniques différents, dont la fréquence respective est donnée par le tableau n° 20.

TABLEAU N° 17

CAS RAPPORTES - DUREE D'EVOLUTION ET DIAGNOSTIC

N°	Age de début	Sexe	Durée d'observation (du 1er hémogramme au DC ou aux derniers éléments)	Diagnostic final
1	53	M	2 ans et 1 mois	Leucémie granuleuse chronique
2	68	F	1 an et 9 mois	Leucémie granuleuse chronique
3	58	M	11 mois	Leucémie granuleuse chronique
4	53	F	2 ans et 6 mois	Leucémie granuleuse subaiguë
5	70	M	3 ans et 1 mois	Leucémie granuleuse subaiguë
6	65	M	9 mois	Leucémie granuleuse subaiguë
7	66	M	8 mois	Leucémie aiguë indifférenciée
8	53	M	1 an et 11 mois	Leucémie aiguë myéloblastique
9	68	F	2 ans et 3 mois	Leucémie aiguë myéloblastique
10	67	F	2 ans et 8 mois	Cancer gastrique
11	51	M	3 ans et 1 mois	Cancer rectal
12	60	F	$\geqslant$ 6 mois $<$ 2 ans	Sarcome
13	67	F	12 mois	Leucémie lymphoïde chronique
14	48	F	6 ans	Leucémie lymphoïde chronique
15	58	M	1 an	Aplasie
16	58	F	$\geqslant$ 4 ans et 8 mois	Hypoplasie
17	42	M	$\geqslant$ 4 ans	"Idiopathique"
18	51	M	$\geqslant$ 4 ans	"Idiopathique"
19	30	M	$\geqslant$ 2 ans et 8 mois	"Idiopathique"
20	33	F	$\geqslant$ 2 ans et 3 mois	"Idiopathique"
21	70	M	$\geqslant$ 1 an et 4 mois	"Idiopathique"
22	60	F	7 ans et 6 mois	"Idiopathique"

TABLEAU N° 18

HEMOGRAMMES TERMINAUX *

	1	2	3	4	5	6	7	8	8	9	9	10	11	13	14	15	16	17	22
ERYTHROCYTES millions/mm3	1,9	2,8	4,7	2,6	2,3	3	3,2	2,5	4,5	4,7	1,3	1,7	3	3,7		2,6	2,45	2,5	4
Hémoglobine (% de la norm.		62%	89%	53%	41%	65%	65%	50%	76%	76,5%	26,5%	32,5%	65%			54,5%		50%	70,5%
gm/100ml	6,4	10,5	13	9	7	11	11	8,75	12,75	13	4,5	5,5	11		7	9,25	8,14	8,5	12
Valeur globulaire	1		0,94		0,89	1,05	1									1			
Morphologie	An.				An.	An. Poik	An.	An. hypochromie	An.		An.		Rouleaux					An.	
Réticulocytes	0,6%	0	0	0,1%	0,1%	1,5%	0,1%	2%	0%	0%	0%	0%	0%		0%	0%	?	0%	0,5%
Erythroblastes	1%							3) 2) 5%											
THROMBOCYTES nombre au mm3	110.000	50.000	<10.000	90.000	100.000	55.000	85.000	60.000	10.000	25.000	10.000	150.000	190.000	200.000	25.000	30.000	47.000	360.000 (2 à 700.000)	160.000
Morphologie		Nle		Macro		Nle	Nle	Nle macrothr.	Nle	Nle + macrothr.	Nle	Nle	Nle			Nle	Nle	Macro-thr.	Nle
Agglutination		isolées		isolées	isolées		souvent isolées	isolées	très rares	isolées	très rares	++	++		isolées	isolées et rares		+++	++
LEUCOCYTES nombre au mm3	7700	9000	34.400	6800	67.200	30.600	66.400	33.400	22.600	3.800	800	4.400	4.400	18.500	1800	800	2600	4000	11.800
Formule																			
Polynucléaires neutrophiles	83%	95%	77,5%	56%	33%	51,5%	2 %	18%	63%	35%	2%	52%	78%	87%	15%	2%	59%	48%	83%
Polynucléaires éosinophiles								1%					2%			2%	5%	9%	3%
Polynucléaires basophiles						0,5%							1%	1%					1%
Lymphocytes	16%	3%	3,5%	25%	2%	5%	7%	29%	16%	41%	98%	39%	13%	10%	80%	96%	32%	40%	11%
Monocytes	1%	2%	0%	9%	2%	6%	1%	16 %	10%	2%		9%	5%	2%	5%		4%	3%	2%
Hémoblastes %																			
Variété indifférenciée				10%	6%	4,5%	90%	28%	7%	22%									
Myéloblastes					2%			3%											
Promyélocytes			7%		12%	2%		1%											
Myélocytes neutrophiles			5%		20%	20%		2%	2%				1%						
Métamyélocytes neutroph.			5,5%		23%	10,5%		2%	2%										
Plasmocytes																			
Autres cellules hyperbaso.			1,5%																
REMARQUES								Avant et après chimiothérapie		Avant et après chimiothérapie							Après 4 ans d'évol.	Après 4 ans d'évol.	6 mois avant DC

An = Anisocytose
Poik = Poikilocytose

* Non connus pour les cas 12 et 13
Les cas 18, 19, 20 et 21 sont encore en évolution. Leurs résultats récents ne nous sont pas connus.

TABLEAU N° 19

MYELOGRAMMES TERMINAUX *

	1	2	3	4	5	6	7	8	8	9	9	10	11	14	15	16	17	22
Os ponctionné	?	S	I	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S	I	I	S	I	S
Richesse du frottis	↘	+	+	+	++	+	+	+	+	++	+	+	↘	↘	↘↘	↘	↘	+
Cellules réticulaires		quelques																
Hémoblastes indifférenciés	2,5%	2%	1%	20%	8%	6%	90%	65%	40%	77%	26%	2%	0%	0%	22%	2%	0%	3%
Série granulocytaire																		
Pourcentage global	68,5	80	93	53	84	90	0	8	48	12	22	69	84	22	18	77	72	92
Neutrophiles :																		
Myéloblastes	0	3	0	10	10	8		2	2	0	0	7	3	1	0	2	0	4
Promyélocytes	1,5	10	4	1	20	17		0	21	2	0	10	2	6	0	5	4	4
Myélocytes	2,5	13	6	11	11	17		2	4	1	2	5	15	1	1	19	10	17
Métamyélocytes		14	11	10	16	20		1	2	2	3	15	12	5	0	2	11	15
Polynucléaires	) 64	37	72	20	21	28		3	17	7	15	32	43	9	13	26	46	40
Eosinophiles :																		5
Myélocytes	0,5	1		1	1				1		1		2			1	1	2
Métamyélocytes					2											2		2
Polynucléaires	.	1			3				1				7		4	2		
Basophiles		1									1							
Série mégacaryocytaire	+	+	0	↘	↘	↘	0	↘	0		0	+	+	↘	0	↘	+	+++
Série rouge																		
Pourcentage global	13,5	1	0	11	1	2	0	21	5	0	2	0	2	0	1	6	1	2
Proérythroblastes																1		
Erythroblastes basophiles				2				2								1		
Erythroblastes polychromatiques		1		4				7	2						1	2	1	
Erythroblastes acidophiles				5	1	2		12	3		2		2			2		2
Séries non myéloïdes																		
Lymphoblastes																		
Lymphocytes	13,5	10		10	4	2	10	5	5	11	44	28	12	73	54	14	20	3
Monocytes	2	2	5		3						2			1			5	
Histiocytes		3																
Plasmocytes		2	1	6				1	2	1	4	1	2	4	5	1	2	
Remarques			3 mois avant DC			2 mois avant DC		Avant et après chimiothérapie		Avant et après chimiothérapie				6 mois avant DC	Mastocytes	Après 4 ans d'évolution	Après 3 ans d'évolution	8 mois avant DC

* Non connus pour le cas 12
Les cas 18, 19, 20, 21 sont encore en évolution. Leurs résultats récents ne nous sont pas connus.

Mais compte tenu de la lenteur avec laquelle peuvent se révéler certaines maladies sous-jacentes, il nous semble aussi préférable d'attendre la fin de l'évolution de chaque observation (c'est-à-dire pratiquemment jusqu'au décès et si possible à l'autopsie) avant de la classer dans l'une de ces rubriques provisoires.

Répartition des syndromes de Kaznelson (Tableau n° 20)

	Nombre de cas
Erythroblastopénies + Toxiques	13
Erythroblastopénies + Biermer	2
Erythroblastopénies + hémolyse	4
Erythroblastopénies + aplasie	3
Erythroblastopénies + leucémies	16
Erythroblastopénies + sarcome	1
Erythroblastopénies + cancers	6
Erythroblastopénies "idiopathiques"	32
Diagnostic impossible (durée d'évolution trop courte, renseignements insuffisants)	2
	79

L'importance de la pathologie "maligne" (23 cas sur 79) explique que cette classification aboutisse en pratique à deux groupes opposés par leur évolution schématiquement différente :

- les érythroblastopénies accompagnant une prolifération maligne- et les autres, pour lesquelles le pronostic, sans être très bon, est cependant plus favorable.

PRONOSTIC, DUREE D'EVOLUTION

La durée d'évolution (de nos cas comme de ceux de la littérature) varie de quelques mois à 4 ans, avec une moyenne de 2 à 3 ans. 7 cas ont survécu plus de 5 ans et parmi ceux-ci, les survies ont pu être de 7, 9, 11 et 16 ans pour les délais les plus longs (Hurst et Kark, Seaman et Koler). Ces formes à long délai concernent presque exclusivement des érythroblastopénies pures. 1 cas concerne 1 association à une leucémie lymphoïde chronique (notre cas n° 14).

0 à 6 mois	6 mois à un an	1 à 2 ans	2 à 3 ans	3 à 4 ans	4 à 5 ans	Plus de 5 ans
6 cas	9 cas	9 cas	10 cas	6 cas	1 cas	8 cas

Durée d'évolution des malades décédés

Un grand nombre de cas n'ont pu entrer dans ce tableau car l'évolution définitive en est inconnue au moment de la publication. Quelques auteurs ont bien voulu répondre à nos demandes de renseignements ultérieurs, nous fournissant là un moyen précieux de juger le pronostic, et l'efficacité éventuelle des thérapeutiques.

La durée la plus longue observée jusqu'ici entre le début d'une érythroblastopénie et le développement d'une hémopathie maligne étant de 4 ans, on pourrait fixer artificiellement à 4 ans une date au delà de laquelle on serait rassuré sur l'évolution ultérieure. Mais cette limite est bien arbitraire et il n'est pas prouvé que des délais plus longs ne puissent s'observer. Toutefois, il nous paraît intéressant de relever les diagnostics de malades encore en vie actuellement avec un recul supérieur à 4 ans

Ils sont 6 : 2 érythroblastopénies "idiopathiques" (nos cas 17 et 18)
1 érythroblastopénie toxique (Schmid 6)
1 érythroblastopénie pré-aplasique (cas 16)
1 des 2 malades de Loeb (splénectomisé) :
et le malade de Eisemann : (également splénectomisé)
(ces deux derniers malades ont été classés dans la rubrique : hémolyse)

Ceux qui dépassent 5 ans ne sont plus que 3 : le 2è malade de Loeb (splénectomisé), celui de Linsk ("idiopathique") et une malade de Schmid qui semble avoir fait une rémission spontanée après 5 ans (cas 7)

Là encore, ce sont les érythroblastopénies "idiopathiques" qui constituent la majorité des cas.

(Par rapport aux érythroblastopénies avec thymome, la moyenne de survie est identique (2 à 3 ans), mais la durée ultime a été plus longue en cas de thymome : 20 ans).

CLASSIFICATION - ETIOLOGIES POSSIBLES.

1) Erythroblastopénies et Toxiques. La liste des médicaments et toxiques reconnus pour avoir donné lieu à une érythroblastopénie chronique isolée est donnée par le tableau suivant :

Médicaments et toxiques cités comme responsables d'érythroblastopénies chroniques isolées.

Médicaments	Nombre de cas	Référence
Sulfamides	1	Seaman et Koler
INH	3	. Mielke . Goodman et Block . Cas n° 9
Diphénylhydantoine	1	Brittingham et Lutcher
Phénacétine ?	1	Bergqvist
Tolbutamide ?	1	Schmid 1

Suite du tableau

Toxiques	Nombre de cas	Référence
Benzol	4	. Heilmeyer . Soutter et Emerson . Schmid 4 . Cas n° 5
Solvants volatils ?	1	Schmid 6
Insecticides ?	1	Schmid 9
Hexachlorocychlohexane ?	1	Schmid 11
Pentachlorophénol ?	1	Schmid 15

Elle comporte peu de produits, et par rapport à la fréquence d'utilisation de certains d'entre eux, on peut considérer ce résultat comme exceptionnel.

Par définition, le produit, dans les cas retenus, ne touche que la lignée rouge, mais chacun d'entre eux (en dehors de l'isoniazide) est connu pour sa toxicité médullaire globale (27bis). Il pourrait s'agir alors dans ces observations particulières de l'addition d'un facteur constitutionnel expliquant l'atteinte élective de la lignée rouge, ou d'une atteinte située non seulement sur la cellule souche, mais aussi sur des précurseurs rouges déjà différentiés. Le chloramphénicol n'a pas été ajouté à cette liste, car aucun cas d'érythroblastopénie chronique ne peut lui être rapporté. Son action sur la lignée rouge est pourtant certaine, étudiée expérimentalement (215-255), habituellement proportionnelle à la dose et pouvant être réversible, mais il semble bien que cliniquement ce produit n'ait pas donné d'érythroblastopénies isolées, ou alors d'évolution aigüe, ne durant généralement qu'une semaine, et s'accompagnant d'une vacuolisation des précurseurs de la lignée rouge.

Certaines manifestations "toxiques" ont pu être notées associées à ces érythroblastopénies, où le même produit est impliqué : agranulocytose et signes cutanés antérieurs dans le cas de Seaman et Koler (sulfamides) hépatite (Schmid-Notre cas n° 9) altération modérée des fonctions rénales par la phénacétine (Bergqvist).

La dose de produit injéré n'est pas toujours indiquée. Dans tous les cas où elle est précisée, elle est importante, le produit ayant été utilisé longuement et de façon continue (isoniazide, diphénylhydantoine, phénacétine). Un mécanisme "allergique" avec de faibles doses semble exclu.

En ce qui concerne le benzol, dans 3 cas sur 4 la durée d'exposition n'est pas précisée. Nos cas 5 avait eu une durée d'exposition de 16 ans Il existait 11 ans d'intervalle entre cette dernière et le début de l'érythroblastopénie, qui a évolué en 3 ans vers une leucémie granuleuse de type subaigüe, identique à celles qui ont été décrites dans les intoxications benzéniques (113).

La durée de l'érythroblastopénie est longue, mais lorsque le médicament suspect est arrêté, l'érythropoïèse reprend rapidement (43-116). Ceux qui ne guérissent pas dans les quelques jours suivants l'arrêt du médicament ne guérissent plus après : peut-être le produit n'est-il pas en cause, peut-être a-t-on dépassé le seuil de réversibilité.

Enfin, la responsabilité du médicament dans l'apparition de l'érythroblastopénie ne semble (chronologiquement ou expérimentalement) prouvée que dans 3 cas (Goodman et Block-Mielke-Brittingham et Lutcher).

Les autres médicaments ou toxiques n'ont qu'une responsabilité probable, y compris le benzol dont le rôle n' a été invoqué qu'en raison de sa toxicité hématologique bien connue.

2) Erythroblastopénies et maladie de Biermer : . 2 cas ont été décrits ces dernières années (114-198). Il s'agit de 2 femmes ayant eu une anémie de Biermer à l'âge de 40 et 44 ans. Tous les critères de diagnostic semblaient réunis, et le traitement habituel a été efficace. 20 ans et 17 ans après respectivement, (1 an après une gastrectomie pour ulcère pylorique ayant confirmé la gastrite atrophique dans le 2è cas) s'installe une érythroblastopénie. Les dosages de vitamine B12 et d'acide folique dans le sérum sont normaux, leur administration thérapeutique est inefficace.

Le protidogramme est normal dans les 2 cas, le test de Coombs négatif, il n'y a pas de tumeur. Le ler cas résiste à toute thérapeutique, le 2è semble avoir bénéficié des androgènes.

Aucun élément ne permet d'affirmer le lien entre la maladie de Biermer et ces érythroblastopénies secondaires. Des aplasies ont été décrits aux stades terminaux des maladies de Biermer (64b) mais ici ces malades avaient été traitées. Il n'est pas fait mention de recherches d'auto-anticorps.

3) Erythroblastopénies et hémolyse Ce groupe nous paraît contenir peu de cas. Il ne peut à notre avis regrouper tous les malades chez qui la réaction de Coombs est positive : ce signe, anormal sur le plan immunologique, ne s'accompagne pas forcément d'une hémolyse importante, n' a pas obligatoirement la valeur d'un processus pathologique permanent, peut se voir dans des contextes cliniques trop variés pour être considéré seul.

Dans ce groupe de malade : l'érythroblastopénie a toujours précédé l' hémolyse, même si à l'occasion de crises hémolytiques ultérieures, des érythroblastes ont été retrouvés dans la moelle.

Sa durée est prolongée, nettement plus que dans les "crises aplasiques" des anémies auto-immunes : seul le cas de Bousser nous paraît à la limite de cette distinction.

Elle s'accompagne parfois, mais non toujours, d'un test de Coombs positif : Eisemann et Dameshek -Bousser et col. (dans les 2 cas de Loeb et col , le test de Coombs est négatif une fois, non mentionné dans le 2è cas)

Elle guérit sous splénectomie dans les 4 cas que nous avons retenus.

Erythroblastopénies et hémolyse

Cas retenus	Durée de l' érythroblastopénie	Test de Coombs	Effet de la splénectomie
Eisemann et Dameshek	>1 an	+	+
Bousser	quelques mois	+	+
Loeb 1	>1 an	-	+
Loeb 2	>1 an	?	+

Erythroblastopénies et aplasies. Les cas où un déficit prolongé de la seule lignée rouge se complète secondairement d'une atteinte des autres lignées sont exceptionnels.

Dans la littérature concernant les aplasies (2-35-136-192) si l'on mentionne souvent de façon prédominante l'atteinte de la lignée rouge, il n' est pas signalé d'érythroblastopénie isolée ayant précédé longtemps ces insuffisances globales.

Parmi les syndromes de Kaznelson, 3 cas seulement se terminent en aplasie. L'un (notre cas n° 15) évolue rapidement et se rapproche peut-être d'une aplasie banale, un peu atypique (la phase "érythroblastopénique pure" dépasse à peine 3 mois). L'autopsie a confirmé, après 1 an d'évolution totale qu'existait une aplasie complète du tissu hématopoïétique. Les deux autres cas concernent des formes prolongées : le malade de Di Giacomo et col., et notre cas n° 16, où après une évolution de 4 ans, l'érythroblastopénie évolue vers une hypoplasie globale progressive (encore l'état de la moelle diffère-t-il suivant les secteurs osseux).

Très inhabituelles dans l'évolution des érythroblastopénies pures (qui donnent plutôt des réactions "hyperplasiques" sur les deux autres lignées myéloïdes) ces aplasies secondaires signent sans doute un niveau d' atteinte très précoce de l'appareil hématopoïétique, portant sur la cellule souche commune aux 3 lignées myéloïdes (171-172).

Dans cette optique, il nous semble que ces cas, de pronostic peu favorable, posent des problèmes en partie identiques à ceux des érythroblastopénies pré-leucémiques.

Erythroblastopénies et leucémies. L'association est fréquente : 16 cas sur 79, soit 20 % des cas. Elle semble bien particulière au syndrome de Kaznelson (en effet, aucun cas n'a été décrit dans la maladie de Blackfan-Diamond, 1 seul cas avec thymome. Le cas de Soutter et Emerson ne peut être gardé dans cette dernière catégorie puisqu'il s' agit, de la description même des auteurs, d'un thymus hyperplasique et non tumoral, ce qui n'a sans doute pas la même signification pathogénique).

Les leucémies décrites sont de tous types :

chroniques, subaigües ou aigües - Chroniques, elles sont myéloïdes ou lymphocytaires - Subaigües, elles sont de type granuleux - Aigües, elles sont de type myéloblastique, indifférentié, ou à "monocytes" - Il semble n'y avoir aucun cas de leucémie lymphoblastique, mais il s'agit d'adultes et dans 2 cas de la littérature, le type n'est pas précisé.

Type de leucémie	Nombre de cas	Référence
L L C	2	cas 13 et 14
L M C	4	cas 1, 2, 3, cas 16 de Schmid
L.granuleuse subaigüe	3	cas 4, 5, 6
L. aigües myéloblastiques	2	cas 8, 9
L. aigües indifférentiées	1	cas 7
L. aigües "A monocytes"	2	Rosner - Soutter
L. aigües de type non précisé	2	cas 14 et 15 de Schmid

a) Les leucémies aigües : comportent des tableaux différents. En dehors des 2 cas non décrits de Schmid, l'évolution des autres nous est bien connue.

Certaines ont une phase pré-leucémique relativement courte, de quelques mois, où l'on doute du diagnostic, où l'infiltration est d'abord modérée. Elles ressemblent à une leucémie paucileucoblastique mais brutalement survient une poussée évolutive terminale qui a tous les caractères d'une leucémie grave (100 % de blastes) et résistant au traitement (cas 7).

D'autres par contre resteront jusqu'au bout paucileucoblastiques, soit d'emblée (cas 6) soit après une phase d'hyperplasie granuleuse simple, myélémie, hyperleucocytose (4 et 5). Ce sont plus des leucémies subaigües puisque jusqu'à la fin le pourcentage de blastes médullaires reste modéré.

Deux autres sont bien spéciales :

l'une, par le très long délai de la période pré-leucémique (cas 8) alors qu'on avait noté au début des anomalies minimes (tendance à l'hyperleucocytose, l'hypoplaquettose) l'autre, par son évolution marquée par une intoxication possible à l'isoniazide, une hypoplasie médullaire, puis une moelle normale, puis pauciblastique, puis leucosique, posant le problème d'un "clone" mutant après régénération d'une moelle soumise à un toxique. Ces 2 cas n'ont eu aucune ébauche de rémission sous traitement et sont morts d'accidents thérapeutiques.

Enfin, les cas de Soutter et de Rosner concernent des leucémies à monocytes, la première semblant installée après thymectomie et entraînant le décès en 8 mois, mais après une phase d'érythroblastopénie ayant duré 4 ans, la 2ème ayant d'abord régressé sous corticothérapie puis deve-

nue résistante, ayant entraîné un décès rapide.

La survenue fréquente de ces leucémies aigües et leur mode évolutif bien spécial (longue période pré-leucémique, ou leucémie pauciblastique) correspond peut-être à 2 phénomènes :

- d'un côté (longues phases pré-leucémiques) il s'agit bien d'une leucémie aigüe d'emblée dont l'érythroblastopénie ne représente qu'un mode d'installation ou la traduction d'une réaction spéciale de l'organisme (résistance).
- d'un autre côté, l'érythroblastopénie pourrait favoriser le développement d'une leucémie (facilitation) : on a dans ce groupe notamment 4 cas d'intoxication : Benzol 2 - Pentachlorophénol 1 - isoniazide 1, Or, on sait que des leucémies ont été observées après action d'un toxique : fait bien connu pour le benzol (113), signalé avec le dinitrophénol (198), signalé aussi récemment après chloramphénicol (42-189).

Ce groupe en tout cas nous paraît poser des problèmes assez analogues à ceux qui ont été maintes fois soulevés sur les rapports aplasie-leucémies (1-79-94-169), et sur la signification des états préleucémiques(22-23- 29-30-33-86-98b). Il nous paraît privilégié par la longue période d'érythroblastopénie prolongée qui peut précéder la leucémie (jusqu'à 4 ans) le caractère isolé du déficit, les intrications qui existent entre la pathologie des érythroblastopénies, du thymus et des leucémies (103-117). Cependant les faits cériques peuvent difficilement résoudre de tels problèmes : tout au plus peuvent-ils étayer certaines hypothèses pathogéniques sur lesquelles nous reviendrons.

b) Les leucémies lymphoïdes chroniques. Aucune des publications traitant de l'anémie des leucémies lymphoïdes chroniques (80-83-187-248) ne fait état d'un syndrome érythroblastopénique de la durée et de l'importance qu'on peut lui reconnaître dans nos 2 cas : 13 et surtout 14. Damesheck, pourtant dans un article récent, mentionne plusieurs cas personnels (71).

Nos 2 observations sont assez parlantes pour que le diagnostic de leucémie lymphoïde chronique soit accepté. Il est de plus confirmé par l'autopsie. Mais sans doute s'agit-il de formes "atypiques".

Sans pouvoir généraliser cette notion puisque nous n'avons que 2 cas, il est certain qu'il s'agit là de 2 cas bien particuliers : dans l'un (13) l'infiltration lymphocytaire est relativement modérée, au moins dans le sang, si l'histologie médullaire est irréfutable. Les signes cliniques d'infiltration sont modestes. La maladie aurait probablement eu une évolution bien plus longue si l'existence d'un syndrome neurologique grave (sans autres signes anatomiques à l'autopsie qu'une dégénérescence non spécifique) n'avait précipité le cours de cette maladie. Le décès semble bien imputable à un accident thérapeutique (perforation gastrique sous corticoïdes).

Dans l'autre cas (14) l'infiltration lymphocytaire est suffisante pour évoquer le diagnostic dès la première interprétation histologique ganglionnaire, mais celui-ci reste discuté pendant 2 ans : l'histologie

médullaire n'est pas certaine. De plus, les anomalies fonctionnelles des lymphocytes ne sont pas aussi importantes qu'on s'y attendait. L'évolution dépasse 6 ans, et à l'autopsie l'infiltration tumorale est modérée, alors que les traitements spécifiques ont été mineurs.

Ainsi on peut retenir l'allure lentement évolutive de la "prolifération" cellulaire, le caractère atypique des deux observations qui dans un cas s'accompagne d'un syndrome neurologique paranéoplasique, dans l'autre cas d'une paraprotéinémie et d'anticorps un peu particuliers (antimitochondriaux).

c) Les leucémies myéloïdes chroniques. 1 cas cité par Schmid (le 15è) n'est pas décrit. Notre série en comporte 3 cas.

La littérature concernant les L. myéloïdes chroniques (19-69-253) ne mentionne pas non plus de syndrome de ce type, et de plus, il existe habituellement une érythropoèse splénique qui révoquerait le diagnostic de syndrome de Kaznelson. Freireich (102) a décrit 3 cas d'"anémie réfractaire" avec thrombopénie et hyperplasie granuleuse qui sont peut-être proches des nôtres, mais semblent comporter en plus une anomalie chromosomique particulière (mitoses à 45 chromosomes avec absence d'un chromosome du groupe 6-12).

Nos 3 malades avaient des analogies avec les leucémies myéloïdes chroniques, sans être tout à fait typiques :

- hyperplasie granuleuse se traduisant sur le myélogramme et surtout en histologie, avec un rajeunissement progressif pouvant évoquer une acutisation du syndrome (autopsie du cas n° 1. Période terminale du cas n° 3 où des "cellules atypiques" apparues dans le sang disparaissent sous Purinethol).

- Cette hyperplasie s'accompagne dans 2 des 3 cas d'une petite splénomégalie (palpé cliniquement dans le cas 3, retrouvée à l'autopsie du cas 1). Cette splénomégalie n'est due, ni à une "métaplasie myéloïde" (absence d'érythroblastes et de mégacaryocytes à la ponction et à l'autopsie) ni même à une leucémie habituelle, bien que soit notée une infiltration par les éléments granuleux.

- La lignée mégacaryocytaire est hyperplasique dans le cas 1, normale dans le cas 2, hypoplasique dans le cas 3. Peut-être ne s'agit-il là que de 3 stades évolutifs d'un processus identique, les 3 cas ayant en phase terminale une thrombopénie.

- enfin, il n'y avait ni anomalies des phosphatases alcalines leucocytaires, ni chromosomes Philadelphie.

En raison de ces caractères atypiques, nous avons intitulé ces cas "leucémie granuleuse", terme bien imprécis, mais que nous ne pouvons remplacer sans réserves par celui de "leucémie myéloïde chronique" l'assimilation nous paraissant douteuse.

6) Erythroblastopénie + cancer Il en existe 6 cas. Au contraire de ceux décrits en association avec les thymomes, qui sont variés (sein, pancréas, thyroïde, sarcome de Kaposi...)

Ils ne concernent que des cancers du tube digestif (estomac, rectum) ou des bronches.

3 hommes et 3 femmes. 3 cancers bronchiques (carcinome épidermoïde, carcinome à petites cellules et mixte) : 2 hommes (54 et 68 ans) et 1 femme de 76 ans. 2 cancers gastriques : 2 femmes de 21 et 67 ans. 1 cancer du rectum chez un homme de 51 ans.

Ces cancers ont des caractères communs, assez étonnants si on les confronte aux données habituelles (72).

- leur très petite taille (découverte d'examen systématique ou 2 fois d'autopsie)

- leur caractère lentement prolifératif (aucun des malades n'est mort de la prolifération tumorale)

- l'absence constante de métastases médullaires même lorsqu'existent des métastases ganglionnaires (cas 11) ou spléniques (Brafield).

Ils peuvent s'accompagner d'un test de Coombs positif (cas 10) et d'une hypogammaglobulinémie (idem).

7) Erythroblastopénie et sarcome Le seul malade de ce groupe est notre cas 12. Le diagnostic a été porté de façon formelle sur la confrontation des biopsies de moelle et de ganglion. Mais le tableau clinique était très discret, et l'envahissement débutant, la petite taille du ganglion laissent à penser qu'il s'agissait là encore d'une prolifération très peu évolutive. Cette malade a malheureusement refusé lymphographie et traitement. Elle est décédée depuis dans des circonstances inconnues. Nous n'avons jamais observé jusqu'à présent - et il n'y a pas dans la littérature, de syndrome de Kaznelson associé à une maladie de Hodgkin.*

8) Erythroblastopénies "primitives". Restent 32 cas sur 79 d'érythroblastopénies "pures", inexpliquées, soit un peu moins de la moitié.

Ce groupe est probablement encore hétérogène : les différences de réponse aux traitements tentés font déjà soupçonner cette diversité pathogénique.

Il comprend tous les syndromes de Kaznelson au cours desquels les examens cliniques et complémentaires répétés n'ont trouvé aucune autre pathologie, aucune explication plausible. Dans de rares cas, on découvrira peut-être une tumeur latente à l'autopsie. Très souvent on ne trouvera rien, et les vérifications minutieuses de nombreux auteurs, parmi lesquels Mœschlin et Rohr, ne font que confirmer un résultat bien négatif.

Six de nos cas entrent dans ce groupe. Pour l'un d'entre eux (21) nous estimons manquer encore de recul. Pour les autres, il en est quatre qui sont encore vivants et répondent mal à la thérapeutique : l'un est en rémission plus ou moins stable sous corticothérapie (18), 2 autres ont eu une splénectomie sans résultats (17-20) le dernier n'a pas réagi

* Un cas très récent vient de nous être signalé par le Pr. Ag. Jl. Binet.

du tout à la prednisone (19). Deux de ces malades (19 et 20) concernent les cas où des anomalies chromatidiennes avaient été découvertes.

Le dernier de nos cas est décédé mais est intéressant par sa longue durée (7 ans 1/2) permettant d'étudier ainsi les effets à long terme d'un déficit de la lignée érythroblastique.

Ces effets se traduisent de 3 façons : effet direct, provoquant bien sûr une anémie intense nécessitant des transfusions. Effet indirect, ces transfusions provoquant à leur tour une grave hémochromatose probablement responsable de la mort de la malade. Effet à long terme, enfin ? apparition très progressive d'une hyperleucocytose dont le degré augmente insensiblement et régulièrement d'année en année. Plutôt qu'une ébauche de leucémie à développement particulièrement lent, peut-être faut-il y voir la traduction d'un déséquilibre secondaire de la moelle osseuse, l'absence prolongée d'une lignée cellulaire n'étant sans doute pas sans donner de réactions sur l'ensemble du tissu médullaire dont l'unité fonctionnelle est de plus en plus démontrée (186-194).

*
* *

Il est rare pourtant, que l'on ait affaire à des évolutions aussi prolongées. Même lorsqu'aucune pathologie maligne n'apparaît, les sujets atteints de syndrome de Kaznelson ont une survie moyenne relativement courte.

Quelles sont les CAUSES DE MORT ?

Parmi les 33 cas décédés au moment des publications de la littérature, lorsque les circonstances du décès sont précisées (confirmées ou non par autopsie : 14 cas), on retrouve : 6 fois un accident transfusionnel, 2 fois des hémorragies, 2 fois des infections pulmonaires, 2 fois l'anémie progressive, 1 fois : septicémie, thrombose veineuse, infarctus du myocarde, hépatite, aplasie, cachexie, suites opératoires de splénectomie.

Parmi nos 15 malades décédés (dont 6 ont eu une autopsie) on retrouve 5 syndromes hémorragiques (3 fois à l'occasion de leucémie aigüe, 1 aplasie, 1 cancer gastrique) 3 accidents thérapeutiques (perforation gastrique, hépatite, choc transfusionnel) 2 syndromes infectieux, 1 insuffisance cardiaque et surrénale sans doute liée à l'hémochromatose, accompagnée d'une torulose généralisée. Les autres décès sont de cause inconnue (circonstances non précisées)

Il est assez singulier que, sauf en cas de leucémie où joue le déficit sanguin périphérique, aucun de ces malades ne meurt de prolifération tumorale, lorsqu'elle existe. Et si ces malades meurent de leur anémie, c'est le plus souvent par accident thérapeutique ou par hémochromatose.

Celle-ci est fréquente, retrouvée dès les prélèvements histologiques de vivo (foie, moelle, ganglions...) constamment présente à l'autopsie. Elle touche tous les organes, mais spécialement le foie, la rate et le

pancréas (84). Soupçonnée dès son installation par la saturation de la sidérophylline et l'importance des mouvements du fer vers les réserves, elle est retrouvée très vite sur les biopsies de moelle (dépôts d'hémosidérine dans les cellules réticulaires) (photo). Elle se traduit ultérieurement par la coloration grisâtre de la peau, une hépato-splénomégalie, fréquemment un diabète gênant la corticothérapie, exceptionnellement des signes cardiaques. L'infiltration des surrénales explique peut-être la tendance terminale de certains malades au collapsus. L'emploi de la desferrosciamine modifie bien peu son évolution.

Ce problème est d'une importance telle que Seaman, dont un des malades avait guéri provisoirement de son érythroblastopénie par la prise de Cobalt, a prescrit régulièrement des saignées, tant que l'érythropoïèse était active, pour éviter cette hémochromatose.

Son caractère bien souvent inéluctable, la possibilité d'autres accidents liés aux transfusions justifie les essais thérapeutiques visant à rétablir une érythropoïèse suffisante.

CHAPITRE III

TRAITEMENT

Nous avons schématisé sur le tableau 21 le résultat des différents traitements tentés en les comparant - puisqu'il s'agit souvent de moyens identiques - aux résultats atteints en cas d'association à une tumeur du thymus.

Si, pour ces derniers malades, seuls les androgènes ont été ajoutés ces dernières années au schéma thérapeutique proposé par Dreyfus et col., en ce qui concerne les érythroblastopénies pures, et si l'on se base sur les quelques succès thérapeutiques obtenus dans des cas analogues, les essais de traitement devraient être différents :

TRAITEMENTS CHIRURGICAUX

C'est ainsi que la thymectomie (entreprise 4 fois, dont 3 fois après adjonction de prednisone) n'a donné aucun résultat. Dans 2 cas elle n'avait permis d'enlever que des reliquats graisseux sans aucun caractère pathologique. Dans un cas (14) on n'a même retiré que du tissu graisseux contenant quelques amas lymphoïdes sans structure thymique identifiable. Dans un autre cas enfin (235) le thymus retrouvé était de poids limite (30 g) et a été considéré comme hyperplasique à l'histologie.

La splénectomie, par contre, faite 11 fois seule et 4 fois avec adjonction de corticothérapie, a donné 4 rémissions apparemment complètes et durables (de 18 mois (160) à 5 ans (88), l'évolution ultérieure étant inconnue - pour 3 malades, $\geq$ 6 mois pour un autre malade dont l'état définitif n'est pas publié (39).

Parmi ces 4 rémissions : 2 avaient été obtenues avec splénectomie seule, et 2 avec adjonction de corticothérapie.

Des rémissions partielles, d'autre part, sont intéressantes aussi à considérer : dans le cas de Tsai, par exemple, qui, ne réagissant pas à la splénectomie, a retrouvé une érythropoïèse normale lorsqu'on lui a -secondairement- donné de l'ACTH, cette rémission a duré 18 mois, et la rechute était de nouveau sensible à l'ACTH. Les cas de Ederer, Fountain et Dales, notre cas 17, ont aussi bénéficié -même sans guérison- de la splénectomie puisque les transfusions ont pu être espacées et que, dans notre cas, le test de Coombs a été négatif les mois suivants. Il est possible qu'on n'agisse avec la splénectomie que dans les cas où une composante (sinon une étiologie) hémolytique a été trouvée. Il est certain que sur les 4 cas ayant eu une rémission, deux avaient une réaction de Coombs positive (négative pour un troisième mais avec durée de vie des hématies au Cr51 raccourcie, non précisée dans le 4è cas.). Il n'y a aucun test de Coombs parmi les 7 échecs complets, 1 parmi les 4 rémissions partielles. Il semble ainsi qu'à un malade en bon

TABLEAU N° 21

RESULTATS DES TRAITEMENTS DANS LES ERYTHROBLASTOPENIES

TRAITEMENT			Avec thymome	Pures
Thymectomie	Sans résultats		10	1
	Rémission partielle		2	
	Rémission complète		3	
	Rémission retardée		2	
	Anémie secondaire		6	
	DC post opératoire		3	
Thymectomie + Corticothérapie	Sans résultats		3	2
	Rémission partielle		2	1
	Rémission complète		1 + 2 retardées	
Thymectomie + Splénectomie + Corticothérapie	Sans résultats		1	
	Rémission complète		2	
Splénectomie	Sans résultats			6 (1 DC post-opératoi
	Rémission partielle			3
	Rémission complète			2
Splénectomie + Corticothérapie	Sans résultats		Thymectomie antérieure 1	1
	Rémission partielle			1
	Rémission complète		Thymectomie antérieure 2	2
Corticothérapie seule	Faibles doses	0	4	23
		RP	Thymectomie antérieure 2	2
		RC	2	1
	Fortes doses	0	1	5
		RP		2
		RC		4 mais rechutes ultérieu
Androgènes	Sans résultats			11
	Rémission partielle			1
	Rémission complète			3
Androgènes + Corticothérapie	Sans résultats			1
	Rémission partielle			
	Rémission complète		Thymectomie antérieure 2	

TABLEAU N° 21 (suite)

TRAITEMENT			Avec thymome	Pures
Thymectomie + Androgènes + Corticothérapie	Sans résultats		3	
	Rémission partielle			
	Rémission complète		1 (+ splénectomie)	
Chlorure de cobalt per os	Sans résultats			11
	Rémission partielle			
	Rémission complète			3 (dont 2 avec splénectomie)
Riboflavine	(Echecs)			4
Transfusions de moelle osseuse				1er essai : 1
				succès ? : 1
Arrêt d'un traitement supposé toxique	Effet			4
	Sans effet			2
Ablation ou Irradiation d'un cancer concomitant	Echecs			3
Chimiothérapie d'une maladie maligne concomitante	Sur érythro-blastopénie	Echecs		10
		Succès		1
	Sur maladie maligne	0		6
		RP		4
		RC		1 (puis rechute)
Irradiation du thymus	Sans effets		10	1
	Rémission			
	Aggravation du syndrome (pancytopénie)		3	
Rémissions spontanées			2	3

état (donc assez vite dans l'évolution de la maladie) la splénectomie soit un des premiers gestes à proposer, d'autant plus (mais non obligatoirement) si la réaction de Coombs est positive.

Parmi les TRAITEMENTS MEDICAUX :

La corticothérapie a été tentée par la majorité des auteurs, soit à doses moyennes ou faibles (0,5 à 1 mg/kg/24 h) soit à fortes doses ($\geq$ 2 mg/kg/24 h). Sous forme de Prednisone, de cortisone, ou sous forme d'ACTH souvent relayé par la corticothérapie proprement dite au bout de quelques semaines.

Avec les doses faibles, on a 23 échecs, 2 rémissions partielles, 1 rémission apparemment complète, se maintenant plusieurs années : c'est le cas de Linsk, dont on aimerait connaître l'évolution définitive et éventuellement le contexte pathologique puisqu'il s'agit d'une érythroblastopénie associée à une hypogammaglobulinémie (et où semble exister un double déficit : lignée érythroblastique et lignée plasmocytaire).

Avec des doses fortes, on enregistre 5 échecs, 2 améliorations, 4 succès. Il est vrai que ces 4 malades ont rechuté très vite (15 jours pour l'un, 5 à 6 mois pour les 3 autres).

Que les doses soient fortes ou faibles, il semble bien en tout cas que l'arrêt doive se faire après une diminution extrêmement lente des doses administrées : plusieurs améliorations ont disparu au-dessous d'un certain seuil, qui réapparaissaient dès qu'une dose à peine supérieure était donnée.

Les androgènes ont été tentés 15 fois seuls, 1 fois avec corticothérapie (ce dernier essai étant un échec).

Sur les 15 tentatives les résultats sont les suivants : 4 difficiles à juger car les doses et la durée ne sont pas précisées, 7 échecs, 1 rémission de quelques mois (c'est un des 2 cas de Schmid), 3 rémissions apparemment durables : 14 mois au moment de la publication d'Oberling, dont 4 mois après arrêt complet du traitement, $>$11 mois dans un des 2 cas de Tsai-Huang, dont 6 mois après arrêt du traitement, 1 an dans le second cas de Schmid - l'évolution ultérieure de ces 3 malades n'est pas connue, mais chacun des 3 a maintenu sa rémission après 4 à 6 mois d'arrêt thérapeutique. Il ne semble donc pas y avoir de dépendance vis-à-vis du traitement. Nous n'avons retenu dans les échecs que les cas où le traitement avait été mené assez longtemps et à doses suffisantes (de l'ordre de 300 mg par semaine pendant au moins 6 semaines)

En définitive, ce traitement peut éventuellement apporter quelque amélioration, ce dont nous doutions après nos 5 échecs personnels. Mais étant donné la longueur et les inconvénients d'un tel traitement (masculinisation, ictères) il est préférable de ne le tenter qu'après echec des autres thérapeutiques.

L'administration de Cobalt par voie orale (100 mg/24 h de chlorure de cobalt) a donné beaucoup d'espoir après les publications de Seaman, Fountain et Dales, Voyce.. Seul chez Seaman, complétant une splénectomie apparemment peu ou pas efficace dans les 2 autres cas, ce produit

aurait donné des résultats durables : le malade de Seaman n'est mort que 11 ans après, quelques rechutes ayant été traitées de la même façon (ou même préventivement lors d'infections). Le malade de Fountain et Dales a au moins eu une rémission de 7 mois (nous n'avons pu savoir l'évolution ultérieure). Le malade de Voyce n'a pas rechuté des les 9 ans suivants (où il est mort de thrombose coronarienne).

Cependant 11 autres essais (7 dans la littérature, 4 dans nos cas) n'ont pas été fructueux. Etant donné le peu d'inconvénients de ce traitement, il mérite d'être tenté, mais doit alors être suffisamment prolongé : le malade de Seaman ne répond qu'après la fin du 2è mois).

La Riboflavine, après la publication de Foy et Kondi (100) a été essayée par quatre auteurs dans les érythroblastopénies chroniques (dont 1 fois par Goldstein dont le malade avait eu antérieurement une anémie mégaloblastique). Elle n'a donné aucun résultat, sans doute parce que le contexte pathologique y est bien différent de celui rencontré dans les publications de ces auteurs.

L'injection de moelle osseuse, déjà tentée en 1943 (sans succès) par Mœschlin , a été faite chez le malade de Nicolau au moyen de la moelle prélevée sur 2 fils. Elle semble avoir donné un bon résultat mais le recul est nettement insuffisant pour en juger et nous n'avons pu avoir de nouvelles de ce malade.

L'arrêt d'un toxique supposé, a suffi à guérir les malades de Goodman et Block, Brittingham et Lutcher, 1 cas de Schmid (médicament pour les 2 premiers, hexachlorocyclohexane pour le 3è). Dans le cas de Bergqvist l'arrêt de la phénacétine paraît contingent, cependant il est possible qu'il ait joué un rôle. Dans les cas de Mallarmé et Seaman, l'arrêt de médicaments antérieurs est inefficace. Peut-être ne sont-ils pas en cause, ou peut-être (comme dans le cas de Seaman) leur administration a-t-elle été trop prolongée antérieurement, créant des lésions irréversibles.

*
* *

Le traitement d'une maladie maligne concomitante a-t-il un effet sur l'érythroblastopénie ?

Il ne semble pas.

Dans 2 de nos cas avaient été enlevés chirurgicalement, et en l'absence de métastases à distance, 2 petits cancers (gastrique et rectal). L'évolution des signes hématologiques est demeurée inchangée.

Entswistle avait irradié une tumeur bronchique, sans résultat sur l'érythroblastopénie (bien que des extraits de sérum, injectés à des chiens, aient donné des résultats différents avant et après irradiation).

La chimiothérapie, associée ou non à la corticothérapie, d'une hémopathie, ne semble modifier en rien l'érythroblastopénie. Non seulement cela, mais bien souvent elle n'a aucune action sur l'hémopathie elle même, qui l'orsqu'elle se révèle (après une phase de longue tolérance)

semble particulièrement rebelle au traitement.

Une chute de la leucocytose d'une leucémie, une diminution de taille d'adénopathies malignes, une stabilisation provisoire, sont les seuls résultats obtenus. Jamais de guérison, mais il est juste de remarquer qu'on se trouve là en présence d'hémopathies de l'adulte où le pronostic est habituellement moins bon.

Plus que la chimiothérapie, la corticothérapie peut encore obtenir quelque effet sur l'hémopathie : longue stabilisation à faibles doses dans notre cas 6, rémission complète lors de la première poussée de leucémie du malade de Rosner (dont la disparition de l'érythroblastopénie, n'est peut-être initialement déjà, qu'une rémission de la future leucémie).

Restent 2 faits à citer :

- l'échec d'une irradiation du thymus chez une de nos malades (elle n'a déjà aucun effet en cas de thymome)

- la possibilité (mais difficile à affirmer chez ces malades ayant tous plus ou moins reçu des traitements antérieurs) de rémissions apparemment spontanées.

1 malade de Sakol a eu au bout de 3 ans une rémission de 12 mois qu'il juge spontanée.

2 malades de Schmid, au bout de 9 mois et de 5 ans d'évolution, sont aussi signalés comme étant en rémission spontanée, le recul n'étant pas précisé.

Nous n'avons pas eu la chance d'observer de tels faits dans notre propre série...

EN RESUME. Compte tenu de ces résultats, il nous semble que le traitement d'une érythroblastopénie confirmée, pourrait être conduit de la façon suivante :

- arrêt de tout médicament ou toxique supposé,
- essai des 2 médicaments le plus souvent efficaces :
  - . Prednisone à fortes doses : 2 à 3 mg/kg/24 h pendant 15 jours à 3 semaines avec diminution très progressive
  - . Chlorure de Cobalt : 100 à 200 mg/24 h. pendant au moins 2 à 3 mois

En cas d'échec : splénectomie (d'autant plus si le test de Coombs est positif)

Dans les suites de la splénectomie : nouvel essai de corticothérapie à fortes doses et de Cobalt (2 des 3 malades guéris par ce produit le sont après splénectomie).

En cas d'échec : androgènes et corticothérapie ou androgènes seuls. Ces derniers doivent être poursuivis au moins 5 à 6 mois à doses suffisantes (300 mg par semaine).

Dans certains cas particuliers, (mise en évidence d'un anticorps anti-érythroblastes) un traitement par les immunosuppresseurs pourrait donner des résultats, tels que les ont observés Krantz et Kao après emploi de 6 mercaptopurine.

La vitaminothérapie est probablement sans aucune action. L'administration de fer, si souvent donnée au début de ces anémies, est évidemment contre indiquée.

Les transfusions de moelle osseuse sont peut-être à tenter.

Enfin : lorsqu'on est à distance du début de la maladie, qu'une tendance à l'yperleucocytose apparaît, il est peut-être plus dangereux qu'utile d'administrer une corticothérapie à fortes doses : elle semble bien n'avoir plus aucun effet à cette période, et dans 2 cas elle nous a semblé précipiter l'évolution de la maladie (indépendamment des risques habituels d'accidents digestifs ou de diabète chez des sujets au pancréas déjà lésé par l'hémochromatose).

Le traitement d'une maladie maligne concomitante doit sans doute être entrepris, quel que soit son inefficacité apparente.

Si les leucémiques n'ont pas fait de rémission (en dehors du malade de Rosner) on peut invoquer la gravité de ces formes et tenter, malgré tout, d'y parvenir. Toutefois, une prudence beaucoup plus grande nous semble indispensable dans la prescription des chimiothérapies : peut-être aurait-on obtenu une survie meilleure dans nos cas 8 et 9 si des produits moins aplasiants avaient été utilisés sur ces moelles fragiles et dont les réactions ne sont probablement pas comparables à celles des leucémies habituelles.

Améliore-t-on ainsi la survie de ces malades ?

On est en droit de s'interroger. Si les tout premiers sont morts de leur anémie, en des temps où les transfusions ne leur permettaient pas de survivre à ce déficit vital, obtient-on mieux à l'heure actuelle en multipliant les tentatives thérapeutiques, qu'en se contentant de donner des globules rouges lorsqu'ils sont par trop insuffisants ?

Le cas de Hurst et Kark, avec ses 11 ans de survie par transfusions seules, celui de Schmid, avec sa rémission spontanée au bout de 5 ans, celui de notre série dont la plus longue évolution (7 ans) coïncide avec le minimum de gestes thérapeutiques, laissent un doute dans notre esprit.

Seuls l'obtention de plusieurs mois de rémissions sans transfusions avec le confort et l'effet psychologique qu'ils entraînent, le retard au développement de l'hémochromatose, l'espoir même de favoriser une amélioration spontanée, justifient des tentatives thérapeutiques auxquelles on peut espérer qu'une connaissance plus précise de la physiopathologie de ce syndrome apportera ultérieurement plus d'efficacité.

CHAPITRE IV

CLASSIFICATION PHYSIOPATHOLOGIQUE

ESSAI D'INTERPRETATION DU SYNDROME

En dépit des nombreuses obscurités qui persistent sur le physiopathologie des érythroblastopénies, un certain nombre de connaissances dans des domaines précis, tel que celui des mécanismes de l'érythropoïèse (98-152-236b), un certain nombre de faits expérimentaux se rapportant à des observations cliniques, permettent à défaut d'une véritable classification physiopathologique, un essai de compréhension de ce syndrome.

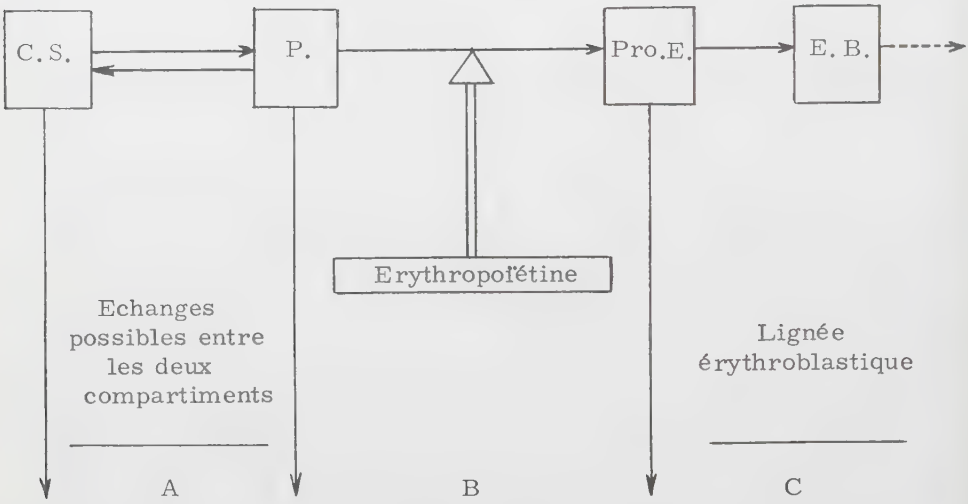
Avoir une érythroblastopénie suppose : ou bien que les érythroblastes n'ont pu se différentier, ou bien qu'ils ont été détruits au fur et à mesure de leur production. Dans les deux cas, la lésion causale doit survenir très tôt dans le déroulement de l'érythropoïèse, puisque l'ensemble de la lignée n'apparaît pas ou peu.

Première cellule identifiée dans la moelle comme appartenant à la lignée érythroblastique, le proérythroblaste vient lui-même d'une cellule souche que les moyens actuels ne peuvent reconnaître (62-151-171-172-236b) (elle aurait pour certains la morphologie du lymphocyte). On ignore si cette cellule souche est commune à toutes les lignées myéloïdes ou s'il existe, pour chacune des trois lignées, un "précurseur" spécifique. En ce qui concerne la lignée rouge, les cellules de ce "compartiment précurseur" pourraient être ainsi spécifiquement sensibles à l'action de l'érythropoïétine qui induirait leur transformation irréversible en proérythroblastes. Ce compartiment précurseur servirait d'intermédiaire entre un compartiment de cellules souches commun à toutes les lignées myéloïdes, et celui des cellules engagées dans la différentiation érythroblastique. Il est extrèmement probable (186) que les lignées granuleuse et mégacaryocytaire ont, elles aussi, un compartiment propre de précurseurs, et que des informations sont transmises d'un compartiment à l'autre entre les trois lignées.

Outre l'érythropoïétine dont l'action paraît fondamentale (115) d'autres facteurs sont connus pour stimuler l'érythropoïèse : les hormones mâles, le cobalt, peut-être certains facteurs hypothalamiques ou hypophysaires (236bis).

Dans le cadre des érythroblastopénies, la lésion pourrait se situer, soit au niveau de l'érythron (152) représentant l'ensemble des cellules appartenant à la lignée rouge, quel que soit leur stade (il suffit évidemment que les précurseurs soient atteints pour que les formes mûres n'apparaissent pas) : lésion des récepteurs, soit au niveau des facteurs de différentiation : lésion des stimulateurs, (ou existence d'une inhibition) dont l'action peut intervenir à des niveaux variables. Après le stade du proérythroblaste, la lignée est définitivement engagée et le

REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES STADES INITIAUX DE L'ERYTHROPOIESE



C.S. Compartiment de cellules-souches (commun à toutes les lignées médullaires)

P. Compartiment de précurseurs de la lignée érythroblastique (sensibles à l'érythropoiétine)

Pro.E. Pro-Erythroblastes (lignée définitivement engagée)

E.B. Erythroblastes basophiles

défaut qu'on démasque alors se traduit par un "blocage" de la lignée érythroblastique tel qu'on l'observe dans les érythroblastopénies aigües ou l'"érythrogenesis imperfecta".

Que la lésion siège sur les facteurs de différentiation ou sur les récepteurs, il semble bien en tout cas qu'il s'agisse d'une atteinte diffuse, rendant impossible une érythropoïèse même splénique ou hépatique. Cette absence d'érythropoïèse extramédullaire exclut en pratique une atteinte "mécanique" ou "topographique" du tissu érythropoïétique, telle qu'aurait pu la réaliser un envahissement métastatique du tissu osseux dans les régions où prédomine l'érythropoïèse (156-252).

I - L'ATTEINTE DU RECEPTEUR.

Elle peut se situer à des niveaux variables (et peut-être multiples) entre la cellule-souche et le pro-érythroblaste.

Dans ce dernier cas, l'érythropoïétine, en principe "consommée" voire de façon accrue et intervenant peu sur les stades ultérieurs, devrait être trouvée en proportions moindres dans le serum.

Dans le plupart des cas (mais elle n'a pas été dosée de façon constante) ce n'est pas ce que l'on trouve. Elle est habituellement décelée dans des proportions largement supérieures à la normale (34), comme si son action se trouvait enrayée par l'atteinte du récepteur. Il faut admettre alors que l'atteinte se situe en deçà ou juste au niveau de son action, dans le compartiment des précurseurs de la lignée rouge ou dans celui qui est commun à toutes les cellules souches de la moelle :

- à ce dernier niveau se situent sans doute les lésions qui, se traduisant d'abord par une érythroblastopénie isolée, donnent lieu à plus ou moins longue échéance à une atteinte diffuse du tissu myéloïde, se manifestant sous forme d'une aplasie ou d'une leucémie.

- à l'atteinte du compartiment précurseur de la seule lignée rouge appartiennent plutôt les érythroblastopénies demeurant isolées (mais des échanges étant possibles entre ces deux derniers compartiments, la distinction est peut-être arbitraire).

Quel que soit le niveau où elle se situe, on peut envisager les causes possibles de cette atteinte de l'érythron :

1) Une première lésion peut être d'origine congénitale. Plus vraisemblable dans la maladie de Blackfan-Diamond, l'érythroblastopénie de l'adulte peut représenter l'expression tardive (peut-être favorisée par des circonstances secondaires) d'un défaut constitutionnel :

déficit enzymatique par exemple, avec ou sans anomalie chromosomique décelable (les quelques anomalies retrouvées en ce sens chez nos malades sont peu spécifiques).

Un argument contre un tel facteur constitutionnel (à moins de l'envisager comme une pathologie acquise in utero) est l'absence quasi totale d'incidence familiale : dans cette rubrique existent seuls les deux

frères de Loeb et, peut-être notre cas 10), où existent dans la même famille un syndrome de Kaznelson et une leucémie aiguë (mère et fils).

Mais cet argument n'est sans doute pas suffisant : nous manquons d'enquêtes portant sur plusieurs générations, et nous ne savons pas non plus si des anomalies latentes ne pourraient pas être retrouvées dans la fratrie des malades atteints d'érythroblastopénies "idiopathiques". Une étude de l'incorporation du fer 59, notamment, montrerait peut-être des résultats anormaux sans expression clinique.

2) Une atteinte toxique de l'érythron est sans doute possible, bien que dans certains cas elle ait été seulement soupçonnée.

Par analogie avec les autres syndromes hématologiques qui lui sont imputés, on peut admettre que l'intoxication au benzol, que l'on note quatre fois dans les antécédents de tels malades, est capable de donner une érythroblastopénie isolée (au moins dans un premier temps : dans deux cas survient ensuite une leucémie, ce qui rend d'autant plus vraisemblable la responsabilité du benzol).

Parmi les autres toxiques relevés par Schmid, aucun n'a de rapport causal formellement prouvé.

Une atteinte médicamenteuse peut léser l'érythron par 3 mécanismes (27bis)

- Toxicité directe du produit : les expériences de Yunis (256) ont ainsi montré, par marquage isotopique, l'inhibition spécifique de la synthèse du DNA dans les précurseurs de la lignée rouge chez un malade recevant des hydantoïnes (43), alors que les autres lignées médullaires n'étaient pas intéressées par cette inhibition.

L'atteinte de la synthèse du DNA avait pu être montrée de façon semblable chez des malades en aplasie après absorption de chloramphénicol (255).

- Antagonisme entre le métabolisme du produit et celui des érythroblastes : ce fait, prouvé par le déficit en acide folique dans le cas de certaines anémies mégaloblastiques médicamenteuses n'est soupçonné que par analogie dans le cadre des érythroblastopénies chroniques, mais n'a pas été démontré.

- Mécanisme "immunologique" enfin, soupçonné seulement lui aussi, sur des signes indirects existant dans certains cas : Manifestations cliniques "allergiques", signes biologiques supposés faire partie d'un processus réactionnel (éosinophilie, plasmocytose, hypergammaglobulinémie, hyperplasie ganglionnaire), efficacité de la corticothérapie.

Coïncidence frappante entre le petit nombre de médicaments ayant donné lieu à une érythroblastopénie chronique et ceux qui sont réputés activer les processus d'auto-immunisation (154) ; isoniazide, hydantoïnes, sulfamides.

3) L'atteinte de l'érythron peut encore être due à un germe ou surtout un virus à action spécifique. Ce fait, que suggère l'existence fréquente des infections virales dans le déclenchement des érythroblastopénies aiguës, ou dans les antécédents immédiats de certaines érythroblastopénies

chroniques*, n'est pas prouvé expérimentalement, Seuls des arguments indirects peuvent l'appuyer :

- altération des hématies (dont la durée de vie est diminuée et la phagocytose précoce) et modification de leurs propriétés antigéniques sous l'influence d'un virus*: mais il s'agit d'érythrocytes et non d'érythroblastes.

- parallélisme entre l'existence des leucémies expérimentales d'origine virale et la grande fréquence des leucémies ultérieures dans les érythroblastopénies chroniques.

4) Enfin, l'atteinte de l'érythron peut être due à un anticorps dirigé contre les cellules (à un stade variable) ou l'un de leurs constituants. Un tel anticorps pourrait provoquer un "blocage" tel que l'action des stimulateurs de l'érythropoïèse ne puisse plus s'exercer, ou détruire les cellules différentiées au fur et à mesure de leur production.

L'existence d'un tel mécanisme peut déjà être soupçonnée cliniquement :

- survenue de certaines érythroblastopénies chroniques dans un contexte clinique évoquant une "pathologie immunologique"

- présence dans certains cas d'autres anticorps (notamment anti érythrocytaires) et de signes biologiques evoquant une réaction "immunologique" (hypergammaglobulinémie, plasmocytose, hyperplasie lymphoïde des ganglions ou de la rate).

- existence de périodes d'érythroblastopénie prolongée au cours de certaines anémies hémolytiques immunologiques.

- effet parallèle de certains traitements (corticothérapie, splénectomie) sur le taux d'anticorps décelables et sur l'érythroblastopénie.

La mise en évidence de tels anticorps est difficile mais semble de plus en plus vraisemblable sur des tests biologiques :

Certains auteurs (65) avaient déjà affirmé l'existence de ces anticorps et il est prouvé que le proérythroblaste, notamment, possède dès ce stade des antigènes spécifiques (257).

Krantz et Kao (149) ont observé récemment en immunofluorescence la fixation élective de globulines IgG extraites d'un plasma d'érythroblastopénique sur le noyau d'érythroblastes normaux. Après traitement par la 6-Mercapto Purine, cet anticorps n'était plus retrouvé.

Enfin, les facteurs plasmatiques décrits dans certains cas comme "inhibiteurs de l'érythropoïèse" sont peut-être simplement des anticorps humoraux.

Cet anticorps pourrait être :

---

* peut-être faut-il aussi évoquer ici les quelques cas d'aplasie qui ont été décrits aux décours d'hépatites virales (156bis et 225bis).

* virus NDV - Newcastle disease virus - dans les expériences de Wright et Gardner (254).

- un iso anticorps, tel que cela a été avancé par Smith d'une part et Giblett d'autre part à propos des immunisations foeto-maternelles.

- un auto anticorps, comme dans les anémies hémolytiques acquises, et cette rupture de la tolérance immunitaire suppose alors un dérèglement de la fonction immunologique où l'on évoque le rôle du thymus (6-44 52-117).

Constitutionnelle, toxique, virale, immunologique, on peut se demander si cette atteinte de l'érythron est toujours due à un mécanisme unique, ou si plusieurs ne peuvent pas s'associer : il est certain que, sur une anomalie constitutionnelle, toxique et virus auraient plus de chances d'agir. Il est probable qu'un médicament ou un virus peuvent être à l'origine, et d'une atteinte directe, et d'un mécanisme immunologique indirect.

Il est possible enfin qu'à cette lésion de l'érythron s'associe une atteinte de la stimulation.

II. L'ATTEINTE DE LA STIMULATION.

Certains facteurs étant prouvés comme nécessaires ou indispensables à l'érythropoïèse, on peut admettre aisément que la diminution ou l'absence d'un de ces facteurs puisse provoquer une érythroblastopénie, même si le récepteur est intact. Inversement, il est possible qu'existent (normalement ou surtout à l'état pathologique) des inhibiteurs de l'érythropoïèse.

L'érythropoïétine est, dans l'état actuel de nos connaissances, le plus important des facteurs de différentiation (115). Elle ne semble pas manquer puisque son taux sérique est très élevé dans les érythroblastopénies (34). Mais certains auteurs ont suggéré, sur des faits expérimentaux, que puisse exister un anticorps anti-érythropoïétine (Jepson et Lowenstein 139, Schooley et Garcia 225). On retrouve ici les mécanismes immunologiques dirigés cette fois, non contre l'érythron, mais contre son stimulateur, et les mêmes arguments indirects en faveur d'une maladie "immunologique" pourraient s'appliquer.

L'action thérapeutique de certains produits (cobalt, androgènes) dont le rôle semble plus d'aider la formation d'érythropoïétine que de stimuler directement l'érythropoïèse, pourrait s'expliquer ainsi puisqu'une production accrue d'érythropoïétine contre balancerait alors sa destruction par un éventuel anticorps (deux des trois malades guéris par le cobalt ne l'ont été qu'après splénectomie, ce qui va dans le sens de cette explication).

Le manque seul de cobalt ou d'androgènes pourrait aussi être invoqué, mais sans preuves expérimentales. Seuls quelques rares succès thérapeutiques et leur action connue dans l'érythropoïèse peuvent servir d'appui à cette hypothèse.

L'absence d'un facteur (enzyme, vitamine) indispensable à l'élaboration d'un stimulant peut aussi être théoriquement envisagé.

Elle est peu probable au moins en ce qui concerne l'érythropoïétine puisque le taux de celle-ci est augmenté. Elle est peu vraisemblable dans la population non carencée où s'observent les syndromes de Kaznelson (le déficit en riboflavine, décrit par Foy et Kondi,, s'observe dans des conditions bien particulières et donne des signes aigus).

Elle serait plus volontiers liée à un déficit héréditaire à expression tardive, non plus de l'érythron, mais des facteurs de stimulation. Trop d'inconnues demeurent encore sur ce problème pour y répondre.

Enfin, pour aussi vague que soit cette notion, il faut évoquer l'existence possible de "facteurs inhibiteurs" de l'érythropoïèse.

Il n'est pas prouvé que de tels facteurs (en équilibre avec l'action des stimulateurs) existent à l'état normal(236b).Ils semblent pouvoir être retrouvés à l'état pathologique, sans que cette existence recouvre pour cela des connaissances précises sur leur nature ou leur mode d'action :

C'est ainsi qu'elle a été invoquée (mais non prouvée) par Loeb (159) et Parry (202), prouvée par Jepson (139) et par Entswistle (92) : injectant à des animaux (souris pour le premier, lapins pour le second) du plasma provenant de malades érythroblastopéniques, ils observent une diminution nette de l'érythropoïèse.

Barnes 13bis) pense que cet inhibiteur est une immunoglobuline : il pourrait bien s'agir là encore ; dans toutes ces expériences, d'un mécanisme "immunologique". Certains auteurs ont même essayé de produire des anticorps dirigés contre toutes les lignées myéloïdes (149 bis) : anticorps antimoelle inhibant la différentiation de toutes les cellules souches.

On retrouve ainsi à des stades divers une certaine similitude entre les mécanismes provoquant une érythroblastopénie.

°
° °

Comment cet essai d'interprétation physiopathologique peut-il être intégré aux données cliniques ?

1) Les quelques cas où une intoxication a pu être retrouvée dans les antécédents fournissent, semble-t-il, une étiologie acceptable.

Encore faut-il se méfier d'une acceptation trop rapide : dans certains cas, l'association peut être fortuite. Dans d'autres, l'intoxication est invoquée de principe mais en ignorant les doses reçues par le sujet et si une toxicité élective sur les érythroblastes peut être retenue rai-

sonnement : seules les expériences de Yunis sur les hydantoïnes et le chloramphénicol, l'expérience "clinique" de Goodman et Block sur l'isoniazide, sont instructives à cet égard.

Il est possible aussi qu'à l'inverse de cette restriction, certains toxiques à action élective sur la lignée rouge, exercent leur nocivité sans qu'elle ait été mise en évidence jusqu'à maintenant.

2) Les deux cas d'érythroblastopénies survenues longtemps après une anémie de Biermer apparemment certaine et guérie sont d'interprétation difficile :

- un mécanisme immunologique a bien été invoqué à l'origine de la maladie de Biermer et l'existence d'auto anticorps antifacteur intrinsèque y a été démontrée comme spécifique (76).

Est-ce suffisant pour poser la même étiquette sur l'érythroblastopénie ultérieure ?

De nombreuses maladies ont été décrites ces dernières années comme relevant d'"auto anticorps". Parmi celles-ci, bien rares sont celles qui, à un moment ou à un autre, se sont accompagnées d'érythroblastopénies.

- Les relations unissant les maladies "gastriques" et l'érythroblastopénie pourraient cependant faire l'objet d'études plus complètes, car 3 faits semblent intéressants dans ce que nous avons pu noter : la fréquence des antécédents d'ulcères ou de gastrectomies parmi ces malades (si elle s'avère plus élevée que dans une population témoin à cet âge) la fréquence avec laquelle une achlorhydnie gastrique a été relevée (9 fois) surtout dans les cas de la littérature (y-a-t-il dans certaines fratries coexistence entre des signes évoquant l'anémie pernicieuse et d'autres une insuffisance, même latente, de l'érythrpoïèse) la relative fréquence de la localisation gastrique des cancers associés aux érythroblastopénies (un tiers) mais cette dernière notion recouvre un trop petit nombre de cas pour être interprétée.

3) Il est tentant d'expliquer les cas où existe manifestement une hémolyse par un mécanisme immunologique, où l'anticorps toucherait à la fois les érythrocytes et les érythroblastes. Mais en l'absence d'un cas précis où cette association ait été démontrée, nous ne raisonnons là que par analogie ou par supposition à partir d'un effet thérapeutique. Il est possible qu'un tel cas soit décrit dans l'avenir. Il apporterait confirmation à un mécanisme probable dont tous les éléments ont été décrits séparément.

4) Les érythroblastopénies pré-aplasiques ou pré-leucémiques nous paraissent poser des problèmes identiques, dans la mesure où le déficit de la lignée rouge n'y est pas (ou n'y est plus au cours de l'évolution) exclusif.

Les tentatives d'explication doivent faire appel à plusieurs types de relations :

- ou bien la lésion initiale a touché l'ensemble du tissu médullaire : l'érythroblastopénie en est le premier signe, mais l'atteinte des autres lignées existe d'emblée et seule son expression clinique est retardée,

- ou bien la lésion initiale n'a touché que la lignée rouge : mais le déséquilibre ainsi créé entre les lignées médullaires favorise l'action d'autres facteurs (responsables alors directs de la leucémie ou de l'aplasie)

- ou bien encore ces facteurs ont agi de façon indépendante à l'érythroblastopénie. Celle-ci ne représente qu'un signe indirect de l'hémopathie, s'expliquant par exemple par un mécanisme immunologique.

Dans bien des cas, c'est la première hypothèse qui semble vraie :

Si les hémo ou myélogrammes ne sont pas explicites, l'histologie médullaire permet d'affirmer avant leur expression clinique que les deux autres lignées ne sont pas intactes. Cet aspect histologique n'implique pas une évolution ultérieure identique dans tous les cas, (en particulier quant au caractère clinique aigu ou chronique de la leucémie) mais il constitue un moyen de contrôle simple de l'intégrité des autres lignées. La coexistence dans certains cas d'une hypoplasie globale dans certains territoires médullaires, et d'une hyperplasie des lignées granuleuse et mégacaryocytaire dans d'autres, montre aussi que ce qui est important dans l'atteinte des autres lignées, c'est son existence même et non son expression hypo ou hyperplasique.

Reste à savoir pourquoi l'expression hématologique est d'abord celle d'une érythroblastopénie, et comment cette phase "pré-leucémique" peut être aussi longue, (nature de l'agent leucémogène ? résistance spéciale de l'organisme ?).

La deuxième hypothèse repose sur des cas plus rares :

- existence de quelques observations où une étiologie très vraisemblable avait été trouvée à l'origine de l'érythroblastopénie (toxique autre que le benzol, tuberculose des organes hématopoïétiques et où une leucémie se développe secondairement.* Certains auteurs ont invoqué, à propos de la réparation de ces lésions initiales de la mœlle, l'apparition d'un clone "mutant" de cellules malignes dont le développement est bien ici secondaire.)

- existence d'érythroblastopénies chroniques dont l'histologie initiale affirme l'intégrité des autres lignées, mais dont l'observation suffisamment prolongée met en évidence un déséquilibre très progressivement croissant des lignées blanche et plaquettaire. Inaccessible à des examens portant sur de courtes périodes, l'hyperplasie granuleuse ainsi amorcée peut représenter le premier stade d'une leucémie qui n'aura pas toujours le temps de s'extérioriser.

* Cas étudié au laboratoire des isotopes de l'Hôpital St-Louis. Observation non publiée.

La troisième hypothèse fait intervenir un mécanisme immunologique, producteur d'anticorps dirigés contre les cellules médullaires, et en particulier celles qui font partie de l'érythron.

S'il est difficile d'invoquer un tel mécanisme à l'origine de l'hémopathie (encore que cela ait été proposé dans le cas des aplasies) il est possible qu'un tel phénomène existe secondairement.

L'anticorps serait ainsi produit, soit par les cellules malignes elles-mêmes (par exemple dans le cas des leucémies lymphoïdes) (40-83) soit par les cellules normales de l'organisme tentant de réagir (173-174). Une telle réaction expliquerait peut-être l'évolution particulièrement lente ou peu diffuse de ces leucémies, l'action apparemment aggravante, voire déclenchante des médicaments immuno-dépresseurs dans certains cas, la réapparition des érythroblastes au moment de l'installation franche de l'hémopathie.

Cependant la direction électivement anti érythroblastique de tels anticorps poserait des problèmes non résolus.

Un dernier problème est posé par la fréquence de ces leucémies au cours d'une pathologie où le rôle du thymus ne peut manquer d'être évoqué (95).

Si on admet une lésion du thymus comme support de ces érythroblastopénies, faut-il expliquer le développement des leucémies parce que ces terrains de "pathologie immunitaire" semblent parfois identiques à ceux de la pathologie maligne ? (70-89-181-196) ou parce qu'un déficit du thymus semble favoriser dans certains cas l'action des facteurs leucémogènes (29-117).

Mais pourquoi la quasi absence de leucémies dans les érythroblastopénies avec thymome, leur absence dans les congénitales ?

5) L'existence de sarcome ou d'épithélima associés est plus rare. Elle pourrait à cet âge n'être que coïncidence, d'autant plus qu'on ne retrouve pas toujours de rapports chronologiques évidents entre les faits.

Si cette association n'est pas coïncidence, elle doit faire appel à un autre mécanisme qu'à celui d'une localisation médullaire des processus malins : en effet les multiples ponctions, biopsies, et les quelques vérifications anatomiques lorsqu'elles ont pu être faites (4 cas sur 6 cancers) ne montrent pas de métastases osseuses. (Par contre souvent aussi les autres lignées myéloïdes ne paraissent pas strictement normales).

Utilisation par les cellules tumorales d'un produit métabolique indispensable à l'érythropoïèse ? (128) action d'un anticorps ? (8-174) (un processus de défense est invoqué ici aussi sur la lenteur du développement de ces cancers, mais on explique mal comment une telle réaction aboutirait à un effet antiérythroblastique). Production d'un facteur inhibiteur par la tumeur ? (les tumeurs du rein sont bien responsables, à l'inverse, de polyglobulies). L'expérience d'Entswistle semblerait démontrer l'existence de tels facteurs : injectant à des lapins le serum d'un

malade atteint d'érythroblastopénie avec cancer bronchique, il obtient une diminution nette de l'érythropoïèse. Le serum est aussi inhibiteur sur des moelles en culture, dont l'incorporation de fer 59 est réduite à 1 % (pour 50 % chez les témoins). L'action inhibitrice semble avoir disparu après irradiation de la tumeur (incorporation identique aux témoins). La nature de ce facteur reste hypothétique. Il s'agirait de toutes façons du seul cas où un traitement dirigé contre la tumeur ait été efficace sur l'érythropoïèse (du moins des lapins ... le malade, lui n'a pas guéri) et l'expérience reste douteuse, car la deuxième partie en a été faite longtemps après le prélèvement du serum.

°
° °

De cet essai de confrontations, se dégagent beaucoup d'hypothèses, mais très peu de notions formellement prouvées, d'autant plus que dans bien des cas, plusieurs mécanismes semblent agir ensemble ou simultanément.

Si la classification clinique, basée sur un contexte pathologique et des données évolutives, peut être simple et renseigner approximativement sur le pronostic, la classification des mécanismes ne semble pas avoir les mêmes avantages : elle n'a que peu de corrélations avec la clinique et demeure surtout trop hypothétique. Du moins peut-elle nuancer l'interprétation de certains signes, guider en partie la thérapeutique, orienter d'éventuelles recherches ultérieures.

Car il reste bien des cas où pas une de ces explications n'est safisfaisante : aucun toxique n'est retrouvé, aucune hyper ou hypoplasie médullaire amorcée, aucun "contexte immunologique" vraisemblable. Ces malades restent érythroblastopéniques, vivent souvent longtemps, parfois guérissent spontanément, et ne fournissent que bien rarement des renseignements supplémentaires post mortem.

Peut-on invoquer une insuffisance de l'interrogatoire à la recherche des intoxications, de l'examen ayant méconnu un petit cancer ou un thymome, de la durée d'observation dans la crainte d'une leucémie tardive, du laboratoire ne pouvant reconnaître un défaut constitutionnel de l'érythron, un virus ou un anticorps particulier ?

Faut-il affirmer que le thymus est en cause, par analogie avec les thymomes, ou en se laissant convaincre par les quelques expériences actuelles semblant démontrer des faits immunologiques jusqu'à maintenant peu mis en évidence ? (71-149) (mais nous manquons de recul et de confirmation quant à ces données expérimentales) ou encore parce qu'on commence à soupçonner son rôle dans la genèse et la régulation des lignées myéloïdes ? (165-181 bis-248 bis).

En pratique, ces faits restent souvent encore hypothétiques, et leur application clinique lointaine.

Il faut bien alors avouer notre embarras, conserver momentanément certains observations sous la rubrique "idiopathiques", sans chercher à les faire entrer arbitrairement dans une des catégories précédentes. Pour les esprits les plus rigoristes, ces cas seuls devraient constituer les vrais "syndromes de Kaznelson", mais il apparaît de plus en plus que ce syndrome est hétérogène et que son existence en tant que "primitif" de plus en plus contestée, ne subsiste que grâce à notre ignorance. Sans doute des connaissances nouvelles, des moyens d'investigation plus perfectionnés, permettront-ils de le démembrer de nouveau, ne laissant qu'une valeur historique aux érythroblastopénies "idiopathiques".

CONCLUSIONS

Sous le terme de syndrome de Kaznelson, qui en rapporta l'observation initiale en 1922, est décrite une anémie particulière : normochrome, normocytaire, sans aucun signe de régénération, avec disparition ou diminution extrême des érythroblastes de la moelle, et absence d'érythropoièse extra médullaire.

Les autres lignées, granuleuse et mégacaryocytaire ne semblent pas atteintes. Les organes hématopoiétiques ne sont pas tumoraux et en particulier, il n'y a pas de thymome. Ce syndrome, décrit chez l'adulte, évolue de façon chronique et n'a apparemment pas d'étiologie définie.

Un peu plus fréquentes que celles qui sont associées aux tumeurs du thymus, ces érythroblastopénies surviennent préférentiellement chez l'homme surtout entre 50 et 60 ans.

L'érythroblastopénie d'allure primitive au début ne le reste pas toujours, l'évolution dans plus d'un cas sur deux, met à découvert un contexte pathologique qui est presque toujours malin.

Aux 57 cas rapportés dans la littérature, nous ajoutons 22 cas qui nous paraissent intéressants par la longue durée d'observation et par l'homogénéité des explorations qui ont été faites. Parmi celles-ci, quatre groupes d'investigations complémentaires, très peu décrites antérieurement, permettent d'apporter des données complémentaires à la connaissance de ce syndrome :

1.- L'étude isotopique au Fer_{59}, effectuée dans 18 cas sur 22, a une valeur plus précise que les estimations morphologiques (frottis, biopsies de moelle) dans l'appréciation de la quantité de tissu érythropoiètique actif.

- Les malades atteints de syndrome de Kaznelson ont ainsi une incorporation globulaire du Fer_{59} très diminuée, souvent égale à 0, ne dépassant pas 15 %. Ces chiffres correspondent habituellement à un taux d'érythroblastes médullaires compris entre 0 et 10 %.

2.- Les études histologiques, faites au moyen de biopsies médullaires, initialement chez 20 malades, et parfois de façon répétée au cours de l'évolution, si elles ont moins de valeur pour apprécier le degré de l'insuffisance érythropoiètique, nous ont apporté beaucoup

plus pour l'appréciation du cadre pathologique, et par là, du pronostic : la révision des coupes permet de décrire une classification simple d'images histologiques apparemment peu spécifiques, mais cependant concordantes avec les diagnostics ultérieurs.

3.- L'appréciation de la fréquence des anomalies immunologiques a comporté : la recherche d'auto anticorps anti-érythrocytaires, d'iso anticorps transfusionnels, d'anticorps antinucléaires, anti-estomac, anti-thyroïdiens, anticardio lipides, la recherche des facteurs rhumatoïdes, des anomalies du protidogramme, l'appréciation de la plasmocytose médullaire.

- Si quelques anomalies peu significatives à cet âge ont été retrouvées, (au moins aussi fréquentes que dans les érythroblastopénies associées aux tumeurs thymiques) 2 d'entre elles méritent mention :

. La fréquence des auto anticorps anti érythrocytaires (test de Coombs positif quatre fois sur 22 cas)

. La fréquence des anomalies protidiques : hyper ou hypogammaglobulinémies ; paraprotéinémie.

4.- Enfin, une étude du caryotype a été faite chez 8 malades. Les mitoses sont en majorité euploïdes, mais les aneuploïdies sont sans doute plus fréquentes que chez les sujets normaux. Cependant, aucune systématisation des anomalies n'est évidente, on n'a pas constaté l'existence de "clones", et il n'y avait pas de corrélations entre la fréquence des anomalies et le diagnostic ultérieur.

° ° °

On peut tenter d'une part une classification clinique, d'autre part une classification physio pathologique des syndromes de Kaznelson. Elles ne sont pas exactement superposables.

Classification clinique

Si les symptômes se ramènent dans tous les cas à ceux d'une anémie isolée, si l'absence d'érythroblastes résume le tableau biologique, c'est l'allure évolutive qui diffère d'un groupe à l'autre. Celle-ci dépend en grande partie du contexte pathologique : il est donc juste d'opposer, à cause de leur pronostic bien différent :

. Les syndromes de Kaznelson annonçant où accompagnant une hémopathie maligne (leucémie ou sarcome) ou un épithélioma : 1 cas sur 2.

. Et les autres : qu'il s'agisse des rares cas où un toxique est en cause, des cas encore plus rares où un mécanisme uniquement "immunologique" a pu être supposé ou prouvé, de ceux enfin qui demeurent, encore, "apparemment primitifs", dont la cause nous sera peut être connue un jour et dont le pronostic, dès maintenant, nous paraît relativement bon puisque la durée de survie a été jusqu'à 11 ans.

1.- Les syndromes malins observés avec les érythroblastopénies peuvent être des leucémies, des sarcomes, des épithéliomas. Ils ont dans tous les cas une allure particulière :

- les épithéliomas sont toujours petits ou lentement évolutifs, parfois découverts seulement à l'autopsie. Ils n'ont été jusqu'à présent décrits que sur les bronches ou le tube digestif.

- Les sarcomes sont également lentement évolutifs, presque "infra cliniques".

- Parmi les leucémies, il faut distinguer 3 groupes :

. Leucémies lymphocytaires chroniques : leur diagnostic est relativement aisé, mais leur développement lent, les signes sanguins réduits.

. Leucémies myéloïdes chroniques : là encore bien spéciales par leur leucocytose modérée, l'absence fréquente de splénomégalie, constante de chromosome Philadelphie.

. Leucémies aiguës comportant deux groupes : dans l'un, existe une très longue phase pré-leucémique (mais la leucémie une fois installée ne régresse pas) ; dans l'autre se mêlent des leucémies subaiguës ou pauci leucoblastiques, toujours à différenciation granuleuse.

Le caractère commun de toutes ces proliférations tumorales est la lenteur de leur progression; et l'association d'une érythroblastopénie à un processus malin ainsi "tenu en respect" évoque l'existence d'une résistance de l'organisme, peut être par la voie d'un mécanisme immunologique particulier.

2.- Les syndromes de Kaznelson d'origine non maligne se partagent entre les toxiques (benzol, INH, hydantoïnes), les anémies hémolytiques avec ou sans test de Coombs positif, bénéficiant le plus souvent de la splénectomie, les rares cas précédant une aplasie ou succédant à une maladie de Biermer, et les "purs" dont il ne reste en définitive que 32 cas sur 79, et dont le caractère encore idiopathique authentifierait pour certains la véritable "maladie de Kaznelson", la distinguant ainsi des formes où se démasque une autre affection sous-jacente.

Classification physio-pathologique

L'érythroblastopénie suppose une atteinte très précoce de la lignée érythropoïétique : premiers précurseurs, ou même cellules souches. Cette atteinte pourrait toucher les cellules mêmes (virus, toxique, défaut constitutionnel, anticorps) ou les mécanismes de différenciation.

L'augmentation de l'érythropoïétine suggère un mécanisme portant plus sur le récepteur que sur le stimulateur, dont l'action paraît ainsi entravée.

° ° °

Il n'y a pas de corrélations étroites entre la classification clinique et les mécanismes physio-pathologiques évoqués :

- une érythroblastopénie toxique peut guérir, mais aussi donner lieu à une hémopathie maligne,

- une érythroblastopénie avec signes "immunologiques" peut guérir sous splénectomie. Elle peut aussi parfaitement accompagner une prolifération maligne sous-jacente,

- on peut trouver un cancer à l'autopsie d'une érythroblastopénie apparemment primitive,

- certains syndromes de Kaznelson "idiopathiques", si on les observe suffisamment longtemps, s'accompagnent d'imperceptibles modifications hématologiques très progressives, qui prouvent que les autres lignées sanguines peuvent être touchées à leur tour , quelle qu'en soit l'étiologie initiale.

Ainsi :

Tout adulte ayant une érythroblastopénie chronique est suspect d'affection maligne sous-jacente.

Tout érythroblastopénique n'ayant pas de maladie maligne sous-jacente est candidat à une hémopathie, qui peut ne se démasquer que plusieurs années après la découverte de l'anémie.

Le bilan parait sombre, il n'est pas désespéré. Certains malades, apparemment, guérissent. Ils sont rares, mais ils justifient des tentatives thérapeutiques qui ne soient pas que symptomatiques ou psychologiques. Devraient toujours être tentée : la corticothérapie à fortes doses, la splénectomie, le chlorure de cobalt et les androgènes, traitements qui ont donné jusqu'à présent les résultats les plus intéressants.

L'approche d'un traitement définitif ne peut sans doute venir que d'une connaissance plus précise de ce syndrome, autant expérimentale que clinique.

TABLEAU N° 4

ASSOCIATIONS TUMEUR DU THYMUS - ERYTHROBLASTOPENIE

Cas publiés dans la littérature

Dates - Auteurs	AGE	SEXE	Autres signes marquants	Anticorps-Protides-	Traitement "étiologique"	REMARQUES
1928 - MATRAS et PRIESEL	62	F	0	?	0	Erythroblastopénie ayant duré 2 ans. Découverte à l'autopsie d'une thymome fusocellulaire.
1930 - POLAYES et LEDERER	67	M	0	?	Rx	Erythroblastopénie apparue après irradiation d'une tumeur médiastinale - Pas d'histologie - Durée totale 3 ans.
1935 - RADOJEVIC et HAHN	20	M	aplasie secondaire	?	Rx	Coexistence érythroblastopénie + tumeur médiastinale - Irradiation sans effets - Développement secondaire d'une pancytopénie - A l'autopsie : Thymus + aplasie médullaire.
1939 - OPSAHL	56	M	myasthénie aplasie secondaire	?	0	Erythroblastopénie suivie de pancytopénie - Autopsie : aplasie médullaire et thymome envahissant de type épithélial.
1941 - DAVIDSOHN	58	M	0	?	0	Erythroblastopénie - Survie 3 ans - Développement d'une hémochromatose et d'une endocardite terminale. Autopsie : Thymome type mixte.
1945 - HUMPHREYS et SOUTHWORTH	58	F	0	?	Rx Thymectomie	Irradiation sans effet d'une tumeur médiastinale - Erythroblastopénie 3 ans après. Thymectomie (Thymome lymphoïde et spino-cellulaire). Rémission apparemment complète mais retardée : 18 mois après l'intervention - Recul 1 an.

Dates - Auteurs	AGE	SEXE	Autres signes marquants	Anticorps-Protides -	Traitement "étiologique"	REMARQUES
1953 - CHEDIAK et col.	47	M	0	?	Thymectomie	Erythroblastopénie durant 15 mois - Rémission après thymectomie (recul 3 mois) - Type histologique non précisé.
1954 - CHALMERS et BOHEIMER (1er cas)	48	M	Myasthénie	?	Thymectomie puis splénectomie + ACTH	Erythroblastopénie 18 mois après myasthénie - Thoracotomie systématique - Découverte d'un thymome de type mixte. Thymectomie - Rémission complète de la myasthénie, temporaire de l'anémie - Complète après splénectomie et ACTH (recul 2 ans).
1954 - CHALMERS et BOHEIMER (2ème cas)	62	F	0	?	Thymectomie puis splénectomie et ACTH	Erythroblastopénie survenue 20 ans après la découverte d'une tumeur médiastinale - Thymectomie (Thymome mixte) - Rémission d'un mois - Complète après splénectomie et ACTH (recul > 1 an)
1954 - ROSS et col. (1er cas) 1957 - LAMBIE et col. (même malade)	44	F	0	Test de Coombs positif A gamma globulinémie secondaire	Splénectomie puis Thymectomie + corticothérapie	Tumeur médiastinale - 3 ans après : anémie hémolytique avec auto-anticorps - Rémission après splénectomie - Erythroblastopénie durant 5 ans - Thymectomie (Thymome lymphoïde et spinocellulaire) et corticothérapie inefficaces - Développement secondaire d'une agammaglobulinémie et décès.
1954 - ROSS et col. (2ème cas)	45	F	0	?	Thymectomie + corticothérapie	Erythroblastopénie + tumeur médiastinale - Thymectomie (Thymome lymphoïde et spinocellulaire) + corticothérapie - Pas de rémission pendant 4 ans puis rémission (spontanée ?)

Dates - Auteurs	AGE	SEXE	Autres signes marquants	Anticorps-Protides -	Traitement "étiologique"	REMARQUES
1954 - BAKKER	62	F	myasthénie	?	Thymectomie	Myasthénie initiale - Erythroblastopénie amenant à la découverte d'une tumeur médiastinale - Thymectomie (T. fuso-cellulaire) - Efficace mais décès au bout de trois semaines (myocardite)
1955 - THEVENARD et MARQUES	?	F	myasthénie	?	0	Myasthénie initiale - Erythroblastopénie 2 ans après - Guérison (spontanée ?) après 4 ans - Après 11 ans seulement découverte d'une tumeur médiastinale calcifiée.
1955 - WEINBAUM et THOMPSON	78	F	myasthénie	?	0	Myasthénie initiale - Erythroblastopénie 4 ans après - Thrombopénie secondaire - Autopsie : Thymome mixte.
1955 - STIBBE	53	M	0	?	0	Erythroblastopénie - DC à la suite d'une thrombopénie - Autopsie : Thymome de type lympoïde.
1956 - RAMOS et LOEB	77	M	0	? hypogamma globulinémie	Thymectomie	Tumeur médiastinale - 2 ans après, érythroblastopénie hypogammaglobulinémie - Neutropénie et splénomégalie - Thymectomie : décès post-opératoire (T. Spino-cellulaire).
1957 - BAYRD et BERNATZ (1er cas)	68	M	0	?	Thymectomie	Erythroblastopénie et tumeur médiastinale (histologie non précisée) - Pas de rémission après thymectomie
1957 - BAYRD et BERNATZ (2ème cas)	58	M	0	?	Thymectomie	Tumeur médiastinale découverte 6 ans avant l'érythroblastopénie - Thymectomie inéfficace (histologie non précisée) - Thrombopénie.

Dates - Auteurs	AGE	SEXE	Autres signes marquants	Anticorps-Protides-	Traitement "étiologique"	REMARQUES
1957 - MIELKE	63	M	0	?	0	Erythroblastopénie - Durée 1 an - Décès après bronchopneumonie - Autopsie : Thymome mixte.
1957 - HARTWELL et MERMOD	50	F	0	?	0	Erythroblastopénie 4 ans après la découverte d'une masse médiastinale - Diabète - Décès par accident vasculaire cérébral - Thymome de type non précisé.
1958 - CLARKSON et PROCKOP (1er cas)	57	F	Carcinome du sein	?	Thymectomie	Thymectomie (Thymome lymphoïde et spino-cellulaire) - Erythroblastopénie 2 ans après.
1958 - CLARKSON et PROCKOP (2ème cas)	64	F	0	?	Thymectomie + Corticothérapie	Erythroblastopénie et tumeur médiastinale - Thymectomie (Thymome spino-cellulaire) inefficace, ainsi que la corticothérapie.
1958 - GREEN (1er cas)	78	F	Carcinome du sein	?	0	Erythroblastopénie - Durée : 10 mois - Décès par bronchopneumonie - Autopsie : Thymome mixte.
1958 - GREEN (2ème cas)	70	F	Aplasie secondaire	?	Rx	Erythroblastopénie et tumeur médiastinale - Irradiation - Pancytopénie et décès - Autopsie : Thymome mixte.
1959 - JACOBS et col. (1er cas)	58	M	0	?	Rx Corticothérapie	Irradiation d'une tumeur médiastinale - Erythroblastopénie 11 ans après - Corticothérapie inefficace - Hépatite - Décès - Autopsie : Thymome lymphoïde.
1959 - JACOBS et col. (2ème cas)	64	F	0	?	Thymectomie	Erythroblastopénie - Rémission après thymectomie (Thymome lymphoïde et spino-cellulaire) Recul 1 an.

Dates - Auteurs	AGE	SEXE	Autres signes marquants	Anticorps-Protides-	Traitement "étiologique"	REMARQUES
1959 - PARRY et col.	71	F	0	?	Thymectomie + corticothérapie	Erythroblastopénie - Thymectomie apparemment inéfficace - Réponse à la corticothérapie mais décès 2 mois après (septicémie).
1959 - KURREIN	70	F	0	?	0	Tumeur médiastinale initiale - Erythroblastopénie 25 mois après. Décès rapide (2 mois) par infections respiratoire et urinaire. Autopsie : Thymome lymphoïde et spino-cellulaire.
1960 - HAVARD et SCOTT (1er cas)	48	F	Pancytopénie secondaire	Coombs ⊖	Corticothérapie à fortes doses - Rx	Erythroblastopénie + tumeur médiastinale - Irradiation - Pancytopénie - Echec corticothérapie - Durée 2 ans - décès par infection respiratoire - Autopsie : aplasie médullaire - Thymome fuso-cellulaire.
1960 - HAVARD et SCOTT (2ème cas)	58	F	0	Coombs ⊖	Corticothérapie à faibles doses - Rx	Erythroblastopénie + Thrombopénie + Tumeur médiastinale - Rémission de l'anémie après corticothérapie - Persistance thrombopénie - Irradiation inefficace - Durée 14 mois - Autopsie : gros Thymus fibrokystique et hémorragique.
1960 - HAVARD et SCOTT (3ème cas)	55	F	0	Coombs ⊖	Corticothérapie à faibles doses - Rx	Erythroblastopénie + Tumeur médiastinale. Diminution de la masse sous irradiations - Anémie inchangé. Durée : 2 ans 1/2 - Pas de confirmation histologique.
1960 - ZAMBONI et MENZINGER di PRUSSENTHAL	51	F	0	?	Thymectomie	Erythroblastopénie et tumeur médiastinale. Thymectomie (histologie non précisée) inefficace.

Dates - Auteurs	AGE	SEXE	Autres signes marquants	Anticorps-Protides-	Traitement "étiologique"	REMARQUES
1960 - SIGUIER et col. 1963 - LADOUCH (même malade)	66	F	0	?	Thymectomie	Erythroblastopénie + tumeur médiastinale - Incorporation Fer 59 1 % - Thymectomie ("Thymome bénin") inefficace - Durée 1 an 1/2.
1960 - COUESPEL et col.	65	F	0	?	Thymectomie + corticothérapie	Erythroblastopénie + tumeur médiastinale - Thymectomie inefficace - Rémission sous corticothérapie.
1961 - CASTAIGNE et col. 1963 - LADOUCH (même malade)	32	F	myasthénie	?	0	Myasthénie initiale, améliorée - Erythroblastopénie 3 ans après - Incorp. Fer 59 0 % - Décès en 1 mois - Autopsie : Tumeur "maligne" du Thymus.
1962 - HAVARD et PARRISH	58	F	0	?	Thymectomie - Splénectomie + corticothérapie	Tumeur médiastinale - Thymectomie - Erythroblastopénie 4 ans après - Rémission sous splénectomie et corticothérapie, mais décès au bout de 3 mois.
1962 - BERNARD et col. 1963 - LADOUCH (même malade)	77	M	0	?	Corticothérapie (doses moyennes puis faibles)	Erythroblastopénie 5 ans après la découverte d'une masse médiastinale. Incorporation Fer 59 0 % - Rémission sous corticothérapie (73 %) - Nécessité de faibles doses continues pour maintenir la rémission.
1962 - JASHMAN et col.	77	M	0	Coombs ⊕ cellules LE	Thymectomie Corticothérapie androgènes	Erythroblastopénie résistant à thymectomie, corticothérapie, androgènes.
1962 - REVOL et col.	74	F	0	Coombs ⊖ hypergamma globulinémie modérée	Corticothérapie à faibles doses - Rx	Erythroblastopénie + masse radiologique thymique Durée 1 an - Pas de confirmation histologique.

Dates - Auteurs	AGE	SEXE	Autres signes marquants	Anticorps-Protides-	Traitement "étiologique"	REMARQUES
1962 - BARNES et O'GORMAN (2ème cas)	42	F	0 Pancytopénie secondaire	?	ACTH puis corticothérapie	Tumeur médiastinale - Erythrobastopénie 1 an après - Pancytopénie secondaire - Thymome mixte à l'autopsie.
1963 - DREYFUS et col.	56	F	0	Coombs ⊕ hypergammaglobulinémie ANF 1/100e C.L.E. ⊖ W. R. ⊖ AC anti Thyr. ⊖ anti DNA ⊖ Cuti réaction ⊖ Absence d'iso-immunisation Tx Nl des ISOAC naturels	Rx - Thymectomie + Corticothérapie - Splénectomie + Corticothérapie à fortes doses Echec androgènes, plasma, EX, S.TR.	Tumeur médiastinale irradiée - 13 ans après : Thymectomie - 2 mois après thymectomie : érythroblastopénie - Corticothérapie - Splénectomie, corticothérapie : stabilisation après diminution des doses - Durée totale : 20 ans (décès par complication cardiaque) - Rémission de plus de 6 ans sous corticothérapie.
1963 - ANDERSON et LADEFOGED	50	M	0	Coombs ⊕ hypergammaglobulinémie	Thymectomie + Rx - ACTH - Corticothérapie	Anémie spontanément régressive - 6 ans après : ablation d'un thymome ("probablement malin") sans anémie - Irradiation - 2 ans après : érythroblastopénie avec auto anticorps - Durée 3 ans - puis rémission sous ACTH - Durée 4 ans - puis rechute - Echec ACTH et corticothérapie - Durée 2 ans - puis rémission (spontanée ?) - Durée 2 ans DC - Autopsie : hémochromatose - Bronchopneumonie - Erythroblastopénie - Durée totale : 19 ans.

Dates - Auteurs	AGE	SEXE	Autres signes marquants	Anticorps - Protides -	Traitement "érythrologique"	REMARQUES
1963 - ROLAND (1er cas)	68	F	[illegible]	?	Thymectomie + Corticothérapie androgènes	Myasthénie initiale - Erythroblastopénie 4 ans après - Thymectomie (Thymome lymphoïde et fuso-cellulaire -) inefficace - Thrombopénie secondaire - DC 4 ans après.
1963 - ROLAND (2ème cas)	73	F	0	?	[illegible] + Thymectomie	Erythroblastopénie + masse médiastinale - Irradiation - 6 mois après, thymectomie (T. épithélial) - DC post opératoire.
1963 - CRASTNOPOL et col.	58	F	antécédents de thyroïdectomie sub-totale pour carcinome	?	Thymectomie	Erythroblastopénie + masse médiastinale - Thymectomie (T. mixte) - Rémission - Recul 6 mois.
1964 - KOUGH et BARNES	45	M	Eruption bulleuse type pemphigus	Coombs ⊖ gammaglobulines : Normales C.L.E. ⊖ AGI ⊖ AC Anti Thyr 1/2 Latex ⊖	Corticothérapie + Thymectomie + Corticothérapie	Erythroblastopénie améliorée par corticothérapie à doses faibles et arrêt des traitements du pemphigus - Rechute - Même traitement - Nouvelle rechute - cellules L.E. - Ablation d'un thymome kystique calcifié (T. mixte) - Rémission partielle - Adjonction corticothérapie nécessaire
1964 - BARRE et col.	62	F	Extension métastatique au sein + 2 récidives locales du thymome	Coombs ? gammaglobulines : Normales.	2 Thymectomies + Cobaltothérapie	Thymome lymphoïde enlevé 1 an après sa découverte radiologique - Récidive de même type 18 mois après - Thymectomie complétée par irradiation - Plus de 2 ans après : érythroblastopénie - Décès 6 mois plus tard (récidive locale + extension métastatique au sein).

Dates - Auteurs	AGE	SEXE	Autres signes marquants	Anticorps-Protides-	Traitement "étiologique"	REMARQUES
1964 - RADERMECKER et col.	59	F	Myasthénie régressive	Coombs ⊖ gammaglobulines : Normales C.L.E. ⊖ AC anti DNA ⊖ antinucléo pr. faiblemt. ⊕ ANF 1/50	Thymectomie - Corticothérapie prolongee	Erythroblastopénie - tumeur médiastinale - Thymectomie (thymome lymphoïde et fuso-cellulaire) inéfficace - Après 5 mois : corticothérapie à faibles doses - Réponse immédiate - Recul 7 mois.
1965 - SCHMID (1er cas) même malade que 1960 - LEHNHOFF	?	M	Sarcome de kaposi	?	Thymectomie - Splénectomie - Corticotherapie - Androgènes	Erythroblastopénie - tumeur du médiastin - Thymectomie (type ?) inéfficace - Splénectomie et corticothérapie ineffica ces - Effet bénéfique des androgènes donnés pendant 5 mois - Durée 2 ans. Rechute - DC 2 ans plus tard (rémission spontanée pré-mortem ?) - Autopsie : métastases du sarcome.
1965 - SCHMID (2ème cas)	60	M	0	?	Rx - Thymectomie + Corticothérapie	Tumeur médiastinale - Irradiation 4 ans après - 9 ans après irradiations : érythroblastopénie - Thymectomie (T. fuso-cellulaire) + corticothérapie = inefficaces DC 3 ans après.
1965 - SCHMID (3ème cas)	75	F	0	?	Thymectomie - Corticothérapie - androgènes	Erythroblastopénie 5 ans après la découverte d'une tumeur médiastinale - Thymectomie (T. fuso-cellulaire) inefficace - Corticothérapie, androgènes : idem - DC 2 ans après (syndrome hémorragique)

Dates - Auteurs	AGE	SEXE	Autres signes marquants	Anticorps - Protides -	Traitement "étiologique"	REMARQUES
1965 - SCHMID (4ème cas)	68	M	Pancytopénie secondaire	?	Thymectomie - Corticothérapie à fortes doses	Erythroblastopénie 8 ans après la tumeur médiastinale - Thymectomie inefficace (type ?) Corticothérapie inefficace - DC 4 ans après : pancytopénie terminale - Autopsie : hypoplasie médullaire, hémochromatose -
1965 - WENDT et col (1er cas)	53	F	0	Coombs ? hypogammaglobulinémie	Thymectomie - Corticothérapie + androgènes	Erythroblastopénie - Rémission partielle sous corticothérapie et androgènes - Thymectomie (type fuso-cellulaire) inefficace seule - Rémission avec corticothérapie et androgènes.
1965 - WENDT et col. (2ème cas)	49	M	0	Coombs ⊖ protides ?	Thymectomie - Corticothérapie + androgènes	Erythroblastopénie après thymectomie (type fuso-cellulaire) - Rémission partielle avec prednisone + androgènes à faibles doses, complète avec doses plus fortes.
1966 - MONGAN et col.	61	F	0	Coombs ⊕ ANF ⊕ hypogammaglobulinémie Latex ⊖	Thymectomie - Corticothérapie à doses moyennes corrigeant l'hémolyse -	Ablation d'un thymome (lymphoïde), découverte d'une hypo γ globulinémie, puis d'une anémie hémolytique avec autoanticorps et moelle hyperplasique - Secondairement érythroblastopénie - agranulocytose transitoire - DC 4 mois après (Infarctus) - Autopsie : érythroblastopénie lympho et plasmocytopénie - Infection pulmonaire à cytomégalo virus.
1966 - LIPA et LEY	77	F	Carcinome du pancréas "Tumorlets" bronchiques	Coombs ⊖ gammablobulines : Normales	0	Erythroblastopénie 6 ans après la découverte de la tumeur médiastinale - Thrombopénie secondaire - DC après laparotomie pour ictère par rétention (carcinome pancréatique) - Autopsie : Thymome fuso-cellulaire - Pas de métastases médullaires.

Dates - Auteurs	AGE	SEXE	Autres signes marquants	Anticorps-Protides-	Traitement "étiologique"	REMARQUES
1966 - MURRAY et WEBB	68	F	0	Coombs ? hypogammaglobulinémie	0	Hypogammaglobulinémie découverte 1 an avant l'érythroblastopénie - DC 1 mois après la découverte de celle-ci (Infarctus) - Autopsie : Thymome épithélial (retrouvé a posteriori sur clichés antérieurs).

* Un cas supplémentaire est cité par Jepson et Lowenstein en 1966 à propos de leur étude expérimentale (inhibition de l'érythropoièse par un facteur plasmatique)

N.B. Nous n'avons volontairement pas cité :

- les quelques cas où l'érythroblastopénie fait partie d'une aplasie (initiale et non secondaire) : cas de Wintrobe (1951) de Josse et Zacks (1958) et Fisher et Beyer (1959), de Barnes et O'Gorman (1er des 2 cas - 1962). Ce dernier concerne de plus un thymo-lipome, qui n'est pas accepté par tous comme tumeur authentique.
- le cas de Soutter et Emerson (1960) en dépit de son intérêt, car il s'agit d'une hyperplasie du thymus et non d'une tumeur. Nous avons préféré inclure ce cas dans la bibliographie du syndrome de Kaznelson.
- Enfin, si certains types histologiques ne sont pas précisés, il faut souligner également que 4 observations ne comportent pas d'élément anatomique formel : Polayes et Lederer (1930), Thévenard et Marquès (1955), Havard et Scott (1960) 3e cas - et Revol et col. (1962). Cependant, leur similitude avec les autres cas et la très forte probabilité de leur diagnostic nous autorise à les conserver.

Vu, le Président de Thèse
Professeur J. BERNARD

Vu, le Doyen de la Faculté
Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 - ABDULKADYROV K.M. and ROZANOVA L. -

On the interrelationship between hypoaplastic anemia and acute leukemia.
Ter. Arkhiv 37, 80, 1965.

2 - ABRAHAM J. and SCOTT P. -

Red cell aplasia.
Lancet II, 1416, 1966.

3 - ALAGILLE D., TRON Ph., TUPIN J. et CHARLAS J. -

Erythroblastopénie aiguë avec test de Coombs passagèrement positif chez 2 enfants porteurs d'une sphérocytose héréditaire.
Arch. Franç. de Pédiat., 23, 313, 1966.

4 - ALTMAN K.I. and MILLER G. -

A disturbance of tryptophan metabolism in congenital hypoplastic anemia.
Nature 172, 868, 1953.

5 - ALLEN D.M. and DIAMOND L.K. -

Congenital (erythroid) hypoplastic anemia cortisone treated.
Amer. J. Dis. Child. 102, 162, 1961.

5 bis - AMAROSE A. and TARTAGLIA A.

Cyto genetic findings in Blackfan-Diamond Syndrome.
Lancet II. 1020 - 1965

6 - AMIEL J.L. et BREZIN C. -

La physiologie du thymus.
Presse méd. 73, 281, 1965.

7 - ANDERSON S.B. and LADEFOGED J. -

Pure red-cell anemia and thymoma.
Acta haemat. 30, 319, 1963.

8 - ANDERSON E.T. and VYE M.V. -

Dysproteinemia of the Myeloma type associated with a thymoma.
Ann. intern. Med. 66, 141, 1967

9 - ASTALDI G., RONDANELLI E.G., STROSSELLI E. et GORINI P. -

La myélopénie érythroblastique. Etude de la moelle osseuse dans la forme acquise.
Sang, 26, 345, 1955.

10 - AUZEPY Ph. et BOIVIN P. -

L'anémie hypoplasique congénitale du petit enfant (syndrome de Blackfan Diamond).
Méd. Infant., 69, 599, 1962.

11 - BAAR H. -

Progressive postinfektiöse Erythrophtise.
Folia haemat., 35, 111, 1927, Leipzig.

12 - BAKKER P.M. -

Enkele opmerkingen bij twee gezwellen van de thymus.
Ned.T. Geneesk, 98, 386, 1954.

13 - BARNARD R.D. -

Marrow aplasia and estrapenia in pemphigus vulgaris.
Urol. Cutan. Rev., 51, 586, 1947.

13 bis - BARNES R.D. -

Refractory anaemia with thymoma.

Lancet II, 1464, 1966.

14 - BARRE Cl., MARTEAU J., ERLINGER S., BERTHAUX P. et VIGNALOU J. -

Tumeur thymique et anémie.
Presse Méd., 72, 2443, 1964.

15 - BAUMAN A.W., SWISHER S.N. -

Hyporegenerative processes in hemolytic anemia.
Seminars in Hemat., 4, 265, 1967.

16 - BAYRD E.D. and BERNATZ P.E. -

Benign thymoma and agenesis of erythrocytes.
J.A.M.A., 163, 723, 1957.

17 - BEGEMANN H. -

Uber eine isolierte aplastiche Anamie mit vollstandigen Fehlen der Erythroblasten (Erythroblastophthise).
Klin. Wschr, 25, 850, 1947.

18 - BERGQVIST N -

Pure red-cell anaemia successfully treated with corticosteroids ; Report of a case (phenacetin-induced).
Acta med. Scand., 171, 335, 1962.

19 - BERNARD J. -

Maladies du sang et des organes hématopoïétiques.
Flammarion, E.M.C., 1948, Paris.

20 - BERNARD J. et BESSIS M. -

Hématologie clinique.
Paris, Masson, 1958, 526 p.

21 - BERNARD J., INCEMAN S. et HOVASSE M. -

Les anémies hypoplastiques du petit enfant.
Sem. Hôp. Paris, 27, 2985, 1951.

22 - BERNARD J., BOIRON M. -

Les anémies préleucoblastiques de la leucose aiguë.
Sang, 25, 797, 1954.

23 - BERNARD J., LEVY J.P., LORTHOLARY P. -

Les stades initiaux des leucémies aiguës humaines.
Comptes-Rendus du 9éme Congrès de la Soc. Europ. d'Hématologie, Lisbonne, 1963, pp. 971-982.

24 - BERNARD J., SELIGMANN M., CHASSIGNEUX J. et DRESCH C. -

Anémie de Blackfan-Diamond.
Nouv. Rev. franç. Hémat., 2, 721, 1962.

25 - BERNARD J., SLAMA R. et NAJEAN Y. -

Tumeur du thymus avec érythroblastopénie - Efficacité remarquable de la corticothérapie sur le fonctionnement médullaire.
Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 113, 600, 1962.

26 - BERNARD J. et TANZER J. -

Chromosomes et leucémies.
Bull. Cancer, 51, 7, 1964.

27 - BERNATZ P.E., HARRISON E.G. and CLAGETT G.T. -

Thymoma : a clinico pathologic study
J. Thorac. cardio-vasc. Surg., 42, 210, 1961.

27 bis - BITHELL T.C. and WINTROBE M.M. -

Drug-induced aplastic Anemia.
Seminars Hemat., 4, 194, 1967.

28 - BLAIR T.R., BAYRD E.D. and PEASE G.L. -

Atypical leukemia.
J.A.M.A., 198, 139, 1966.

29 - BLOCK M. -

Prelymphomatous or preleukemic state in mice : Relation to human preleukemia.
National Cancer Institute, Monograph. n° 22, 559, 1965.

30 - BLOCK M., JACOBSON L.O., BETHARD W.F. -

Preleukemic acute human leukemia.
J.A.M.A., 152, 1018, 1952.

31 - BLOOM D. -

The syndrom of congenital telangiectasic erythema and stunted growth - Observations and studies.
J. Pediat. 68, 103, 1966.

32 - BLOOM G.E., WARNER S., GERALD P.S. and DIAMOND L.K

Chromosome abnormalities in constitutional aplastic anemia.
New Engl. J. Med. 274, 8, 1966.

33 - BOIRON M. -

L'anémie des leucoses aiguës : étude clinique, cytologique et biologique.
Thèse - Paris, Fac. Med. 211 p. 1954 .

34 - BOIVIN P., LAGRUE G. et FAUVERT R. -

L'activité érythropoiétique du plasma humain au cours de quelques affections hématologiques et autres.
Nouv. Rev. franç. Hémat., 3, 35, 1963.

35 - BOMFORD R.R. and RHOADS C.P. -

Refractory anemia - I- Clinical and pathological aspects
II - Etiology and treatment.
Quart. J. Med. 10, 175, 1941.

36 - BONHAM-CARTER R.E., CATHIE I.A.B und GASSER C. -

Aplastische anämie (chronische Erythroblastophtise) bedingt durch Auto-immunisierung.
Schweiz.med.Wschr. 84, 114, 1954

37 - BOOTH J.B. -

Red-cell aplasia.
Brit. med. J., 1, 188, 1965.

38 - BOURONCLE B.A. -

Familial crisis in hereditary spherocytosis.
J. Amer. med. Wom. Ass. 19, 1045, 1964.

39 - BOUSSER J., CHRISTOL D., DAUSSET J., RAMPON S., JALLUT H. et MERY J.P. -

Episode érythroblastopénique prolongé ayant marqué le début d'une anémie hémolytique chronique avec auto-anticorps.
Sang, 26, 804, 1955.

40 - BOUSSER J., LECONTE des FLORIS R., CHRISTOL D. et ROUSERE J. -

Les anémies hémolytiques à auto-anticorps symptomatiques de lymphomes malins. Etude de 16 cas personnels.
Sem. Hôp. Paris, 52, 2537, 1961.

41 - BRAFIELD A. and VERBOV J. -

A case of thrombocythaemia with red cell aplasia.
Postgrad.Med.J., 42, 525, 1966.

42 - BRAVER M.J. and DAMESHEK W. -

Hypoplastic Anemia and Myeloblastic leukemia following chloramphenicol therapy.
New-Engl. J. of Med., 277, 1003, 1967.

43 - BRITTINGHAM T., LUTCHER C., MURPHY D.L. -

Reversible erythoid aplasia induced by diphenyl-hydantoin.
Arch. Intern. Med., 113, 764, 1964.

44 - BURNET - F.M.

Role of the thymus and related organs in immunity.
Brit. Med. J., 2, 807, 1962.

45 - BURSTON J., HUSAIN O.A.N., HUTT M.S.R. and TANNER E.I. -

Two cases of auto-immune haemolysis and aplasia.
Brit. med. J., I, 83, 1959.

47 - CANNAT A., SELIGMANN M. et LE BOT N. -

Les anticorps anti-nucléaires décelés par immunofluorescence et par d'autres méthodes immunologiques.
Sem. Hôp. Paris, 18, 1090, 1965.

48 - CASTAIGNE P., LHERMITTE F., ESCOUROLLE R., MARTIN et BINET J-L -

Myasthénie, tumeur thymique, et anémie aplastique.
Rev. Neurol., 105, 1961.

49 - CASTILLO DE BONNEVAUX, SCHIAFFINO A., FONSECA D., CLEAVES F., BIDEGAIN S. -

Crisis aplasica en el curso de una anemia hemolitica constitucional.
Arch. Ped. Uruguay, 33, 73, 1962.

50 - CASTELMAN B. -

Tumors of the thymus gland.
Atlas of tumor pathology Washington, 1155, Sect.V n° 19, 82 p.

51 - CATHIE I.A.B. -

Erythrogenesis imperfecta.
Arch. Dis. Child., 25, 313, 1950.

52 - CAZAL P. -

Les érythroblastopénies médullaires pures.
Nouv. Rev. franç. Hémat., 2, 715, 1962.

53 - CAZAL P. -

L'apparente dualité du système lymphoïde. Sa signification physiologique dans l'immunité et la tolérance.
Presse méd., 74, 2401 et 2469, 1966.

54 - CHALMERS J.N.M. -

Anaemia in patients with thymic tumours.
Amer. J. Clin. Path., 25, 790, 1955.

55 - CHALMERS J.N.M. and BOHEIMER K. -

Pure red-cell anaemia in patients with thymic tumours.
Brit. med. J., 2, 1514, 1954.

56 - CHANARIN I., BURMAN D. and BENNETT M.C. -

Familial aplastic crisis in hereditary spherocytosis : Urocanic acid and forminoglutamic acid excretion studies in a case with megaloblastic arrest.
Blood, 20, 33, 1962.

57 - CHAPTAL J., JEAN R., IZARN P., EMBERGER J.M. et NAVARRO M. -

Erythroblastopénie aiguë : à propos de 8 observations.
Méd. Infant., 5, 267, 1963.

58 - CHEDIAK A.B., FUSTE R. and ROSALES G.V. -

Timoma y anemia aplastica : consideraciones generales, presentacion de un casa.
Arch. Hosp. Univ. Habana, 5, 27, 1953.

59 - CHERNOFF A.I. and JOSEPHSON A.M. -

Acute erythroblastopenia in sickle cell anemia and infectious mononucleosis.
Amer. J. Dis. Child., 82, 310, 1951.

60 - CHOMETTE G., DUMONT J., PINAUDEAU Y., AURIOL M. et BROCHERIOU C. -

Les îlots lymphoïdes de la moelle osseuse.
Ann. Anat. Path., 12, 91, 1967.

61 - CLARKSON B. and PROCKOP D.J. -

Aregenerative anemia associated with benign thymoma.
New Engl. J. Med., 259, 253, 1958.

62 - COOPER I.A. and FIRKIN B.G. -

The presence of DNA synthetizing cells in patients with refractory anemia.
Blood, 24, 415, 1964.

63 - COUESPEL R., GAILLARD J.A. et VAILLANT G. -

Tumeur du thymus, anémie et hypoplasie érythroblastique.
J. franç. Méd. Chir. Thor., 14, 617, 1960.

64 - CRASTNOPOL P., ELLMAN A. and WEISSMAN F. -

Refractory aregenerative anemia and benign thymoma treated by thymectomy with remission.
N.Y. med. J., 63, 723, 1963.

64 bis - CUSTER R.P. (ed.)

An atlas of the blood and bone-marrow.
Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1949, p. 50-51.

65 - DACIE J.V. -

The haemolytic anaemias (congenital and acquired) Part 2 - The anto-immune haemolytic anaemias.
London, J. et A. Churchill Ld. 1962, 2nd Ed., 718 p.

65 bis - DACIE J.W. and LEWIS S.M. -

Paroxysmal noctural hemoplobinuria : Variation in clinical severity and association with bone marrow hypoplasia.
Brit. J. Haemat. 7, 442, 1961.

66 - DANON F., CLAUVEL J.P. et SELIGMANN M. -

Les paraprotéinémies de type IGG et IGA en dehors de la maladie de Kahler.
Rev. franç. Etud. clin. biol., 12, 681, 1967.

67 - DAVIDSOHN. I. -

Hemochromatosis, thymoma, severe anemia and endocarditis in a woman . .
Illinois med. J., 80, 427, 1941.

68 - DAMESHEK W., BLOOM M.L. -

The events in the hemolytic crisis of hereditary spherocytosis with particular reference to the reticulocytopenia , pancytopenia and an abnormal splenic mechanism.
Blood, 3, 1381, 1948.

69 - DAMESHEK W. and GUNZ F.W. -

Leukemia.
2d Ed. New-York; Grune and Stratton, 594 p., 1964.

70 - DAMESHEK W. and SCHWARTZ R.S. -

Leukemia and auto-immunization - some possible relationship.
Acta Haemat., 24, 41, 1960.

71 - DAMESHEK W. S.M. and ARNOLD D.R. Pure red-cell anemia (erythroblastic hypoplasia) and thymoma
Seminars Hemat 4 . 222 (1967)

71 bis - DAVIS L.J., KENNEDY A.C., BAIKIE A.G. and BROWN A.

Glasg. Med. J. 33, 263-1952 .

72 - DELARUE J. -

Le problème biologique du cancer.
Paris (Masson), 1947, 198 p.

73 - DIAMOND L.K. and BLACKFAN K.D. -

Hypoplastic anemia.
Amer. J. Dis. Child., 56, 464, 1938.

74 - DIAMOND L.K., ALLEN D.M. and MAGILL F.B. -

Congenital (erythroid) hypoplastic anemia : A 25 years study.
Amer. J. Dis. Child., 102, 403, 1961.

75 - DI GIACOMO J., FURST S.W. and NIXON D.D. -

Primary acquired red cell aplasia in the adult.
J. Mt. Sinai Hosp., 33, 382, 1966.

76 - DONIACH D., ROITT I.M. and TAYLOR K.B. -

Auto-immune phenomena in pernicious anaemia (Serological overlap with thyroiditis, thyrotoxicosis and systemic lupus erythematosus.
Brit. Med. J. I, 1374, 1963.

77 - DONNELY M. -

A case of primary red-cell aplasia.
Brit. med. J., I, 438, 1953.

78 - DRESCH C. -

Etude du métabolisme du fer au cours de diverses affections hématologiques.
Thèse Paris, 1964, 80 p.

79 - DREYFUS B. et BESSIS M. -

Leucémies aiguës précédées d'une aplasie myéloïde.
Sang, 25, 787, 1954.

80 - DREYFUS B., LE BOLLOC'H-COMBRISSON A., MALASSENET R., JACOB S. -

Sur l'anémie des leucémies lymphoïdes.
Nouv. Rev. franç. Hémat., 1, 771, 1961.

81 - DREYFUS B., AUBERT P., PATTE D., FRAY A., LE BOLLOC'H-COMBRISSON A. -

Erythroblastopénie chronique avec tumeur du thymus.
Nouv. Rev. franç. Hémat., 5, 739, 1962.

82 - DREYFUS B., AUBERT P., PATTE D., LE BOLLOC'H-COMBRISSON A. -

Erythroblastopénie chronique après une thymectomie - Heureux effets de la corticothérapie à fortes doses après échec de doses moyennes.
Nouv. Rev. franç. Hémat., 3, 765, 1963.

83 - DREYFUS B., SALMON Ch., ROCHAND H., GERBAL A. et SULTAN Cl. -

Leucémie lymphoïde : progrès récents.
Bull. Soc. Méd. hôp. Paris, 117, 675, 1966.

84 - DREYFUS B., ROCHANT H., SULTAN C. et CATZ G. -

Hémochromatose et hémopathies. Revue générale.
Bull. Soc. méd. hôp. Paris, 117, 929, 1966.

85 - DUHAMEL G. -

Les états préleucémiques.
La France méd., n° 10, p. 593, 1963.

86 - DUHAMEL G. -

Les lésions histologiques de la moelle osseuse à la période initiale de la leucémie aiguë de l'adulte. Etude par biopsie de moelle.
Presse Méd., 73, 2211, 1965.

87 - EDERER B. -

Die chronische idiopathische Erythroblastophthise im Erwachsenenalter.
Blut., 8, 715, 1962.

88 - EISEMANN G. and DAMESHEK W. -

Splenectomy for "pure red-cell" hypoplastic (aregenerative) anemia associated with auto-immune hemolytic disease ; Report of a case.
New Engl. J. Med., 251, 1044, 1954.

89 - ELLIS L.J. and WESTERMAN M.P. -

Auto-immune hemolytic anemia and cancer.
J.A.M.A., 193, 962, 1965.

90 - EMBERGER J.M., IZARN P., CAZAL P. -

Etude cytologique et caryométrique de l'érythroblastopénie aiguë (3 observations).
Nouv. Rev. Franç. Hémat., 2, 768, 1962.

91 - EMERY J.H. and LEMMON D.W. -

Crises in congenital spherocytic anemia (acholuric jaundice).
Brit. Med. J., I, 737, 1954.

92 - ENTWISTLE C.C., FENTEM P.H., JACOBS A. -

Red cell aplasia with carcinoma of the bronchus.
Brit. Med., II, 1504, 1964 and I, 188, 1965.

93 - ERDOGAN G., AKSOY M. and DINCOL K. -

A case of idiopathic Aplastic Anaemia associated with trisomy-21 and partial endoreduplication.
Acta Haemat., 37, 137, 1967.

94 - FAINSTEIN F. -

On the possibility of transformation of hypoplastic anemia into leukemia.
Ter. Arkhiv. 35, 86, 1963.

95 - FISHER E.R. -

Pathology of the thymus and its Relation to Human Disease in : The Thymus in Immunobiology by GOOD R.A. et GABRIELSON A.E. Ed.
New York, Hoeber Medical Division, 1964, p. 676.

96 - FISHER E.R., COBURN D. and EFFLER D.B. -

Thymic neoplasms.
J. thorac. Surg., 24, 58, 1952.

97 - FISHER E.R. and BEYER F.D. -

Thymoma and hemopoietic insufficiency.
Arch. intern. Med., 103, 95, 1959.

98 - FINLAND M. and JANDL J.H. -

Symposium on the mechanisms of disorders of erythropoiesis.
Medicine, 43, 1964, 191 p.

98 bis - FLEISCHACKER H. -

Prae leukämische Zustände.
Folia haemat. Frankfurt 8, 3, 1963.

99 - FOUNTAIN J.R. and DALES M. -

Pure red-cell aplasia successfully treated with cobalt.
Lancet, I, 541, 1955.

100 - FOY H. and KONDI A. -

A case of true red-cell aplastic anaemia successfully treated with riboflavin.
J. Path. Bact., 65, 559, 1953.

101 - FOY H., KONDI A. and MAC DOUGALL L. -

Pure red-cell aplasia in marasmus and kwashiorkor treated with riboflavine.
Brit. med. J. I, 937, 1961.

102 - FREIREICH E.J., WHANG J., TJIO Y.H., LEVIN R.H., BRITTIN G.M., FREI E. -

Refractoryanemia, granulocytic hyperplasia of Bone marrow and a missing chromosome in marrow cells . A new clinical syndrome ?
Clin. Res., 12, 284, 1964.

103 - FURTH J. -

Prolongation of life with prevention of leukemia by thymectomy in mice.
J. Geront., 1, 46, 1946.

104 - GARRICA S., and CROSBY W.H. -

The incidence of leukemia in families of patients with hypoplasia of the marrow.
Blood, 14, 1008, 1959.

105 - GASSER C. -

Akute Erythroblastopenie : 10 Fälle aplatischer Erythroblastenkrisen mit Riesenproerythroblasten bei allergisch-toxischen Zustandsbildern.
Helv. paediat. Acta, 4, 107, 1949.

106 - GASSER C. -

Erythroblastopénie aiguë dans les anémies hémolytiques.
Sang, 21, 237, 1950.

107 - GASSER C. -

Pure red-cell anemia due to auto antibodies (immune type of aplastic anemia.(Erythroblastopenia).
Sang, 26, 6, 1955.

108 - GERMAN J., ARCHIBALD R. and BLOOM D. -

Chromosomal breakage in a rare and probably genetically determined syndrome f man.
Science, 148, 506, 1965.

109 - GEVIRTZ N.R. and BERLIN N.I. -

Erythrokinetic studies in severe Bone marrow failure of diverse etiology.
Blood, 18, 637, 1961.

110 - GHITIS J. -

Acute benign erythroblastopenia possibly chloramphenicol induced.
J. of Pediat., 60, 566, 1962.

111 - GIBLETT E.R., VARELA J.E. and FINCH C.A. -

Damage of the bone marrow due to Rh antibody.
Pediatrics, 17, 37, 1956.

112 - GINSBERG S.M. -

Acute erythroid aplasia (erythroblastopenia) and vascular purpura in an otherwise hematologically normal child.
Ann. intern. Med., 55, 317, 1961.

113 - GOGUEL A. -

Contribution à l'étude des leucémies benzéniques (sur 47 observations dont 44 cas observés dans la région parisienne, entre 1950 et 1965).
Thèse Paris, 1966, 137 p.

114 - GOLDSTEIN C. and PECHET L. -

Chronic erythrocytic hypoplasia following pernicious anemia.
Blood., 25, 31, 1965.

115 - GOLDWASSER E. -

Le rôle de l'érythropoïétine dans la différentiation des globules rouges.
Nouv. Rev. franç. Hémat., 6, 757, 1966.

116 - GOODMAN S. and BLOCK M. -

A case of red-cell aplasia occurring as a result of antituberculous therapy.
Blood, 24, 616, 1964.

117 - GOOD R.A. and GABRIELSEN A.E. -

The thymus in immunobiology.
New York Hoeber Med. Div., 1964, 778 p.

118 - GREIG H.B.W., METZ J., BRADLOW B.A., THERON J.J. and MORRIS R.W. -

The familial crisis in hereditary spherocytosis report of 5 cases.
S. Afr. J. med. Sci., 23, 17, 1958.

119 - GREEN P. -

Aplastic anaemia associated with thymoma : report of two cases.
Canad. med. Ass. J., 78, 419-1958 .

120 - GREENWALD H.M. and SHERMAN I. -

Congenital essential thrombopenia.
Amer. J. Dis. Child., 38, 19, 1929.

121 - HAMARD M., CANNAT A. et SELIGMANN M. -

La recherche d'anticorps anti-nucléaires par immunifluorescence (Etude de 1430 sérums).
Rev. franç. Etud. clin. biol., 9, 716, 1964.

122 - HANSEN H.G. -

Ueber die essentielle Erythroblastopenie.
Acta Haemat., 6, 335, 1951.

123 - HARTWELL A.S. and MERMOD I.F. -

Erythroblastic hypoplasia associated with a thymoma. Review and report of a case.
Hawaii med.J., 17, 143, 1957.

124 - HASTINGS J., FREEDMAN S., RENDON O., COOPER H.L. and HIRSCHHORN K. -

Culture of human white celles using differential leucocyte separation.
Nature, 192, 1214, 1961.

125 - HAVARD C.W.H. and PARRISH J.A. -

Thymic tumor and erythroblastic aplasia.
J.A.M.A., 179, 228, 1962.

126 - HAVARD C.W. and SCOTT R.B. -

Thymic tumor and erythroblastic aplasia - Report of three cases and a review of the syndrome
Brit. J. Haemat., 6, 178, 1960.

127 - HEILMEYER L. and BEGEMANN H. -

in : Handbuch der inn. Med., 2,(Springer, Berlin 1951) p. 882.

128 - HENDERSON J.F. and LE RAGE G.A. -

The nutrition of tumors, a review.
Cancer Research, 19, 887, 1959.

129 - HOCHWALD G.M., THOBECKE G.J. and ASOSKRY R. -

Sites of formation of immune globulins and of a component of C'3.
J. exp. Med., 114, 459, 1951.

130 - HOEFNAGEL D., SULLIVAN M.M. and MAC INTYRE C.R. -

Cytogenetic observations in two cousins with Fanconi's anemia.
Genetics Conference, Williamsburg, Virginia, november 1965.

131 - HOMBERG J.C. -

Une classification nouvelle des anémies hémolytiques avec auto-anticorps basée sur l'analyse de 233 observations.
Thèse Paris, 1967, 102 p.

132 - HORNE J.L., LEDERER H., KIRKPATRICK H.J.A. and LEYS D.G. -

Familial crises in congenital hemolytic disease.
Lancet, 2, 33, 1945.

133 - HUMPHREYS G.H. and SOUTHWOOD H. -

Aplastic anemia terminated by removal of mediastinal tumor.
Amer. J. med. Sci., 210, 501, 1945.

134 - HURST A. and KARK R.M. -

Et tilfelle av aplastik anemi, 290 blodtransfusjoneri lopet avni sekundaer hemochromatose.
Nord. med., 14, 1285, 1937.

135 - ISRAELS M.C.G. -

An atlas of Bone-Marrow./pathology
3rd, édition Heinemann W. London, 1966, 84 p.

136 - ISRAELS M.C.G. and WILKINSON J.F. -

Idiopathic aplastic anemia : incidence and management.
Lancet, I, 63, 1961.

137 - JACOBS E.M., HUTTER R.V.P., POOL J.L. and LEY A.B.-
Benign thymoma and selective erythroid aplasia.
Cancer, 12, 47, 1959.

138 - JAHSMAN D.P., MONTO R.W. and REBUCK J.W. -
Erythroid hypoplastic anemia (erythroblastopenia) associated with benign thymoma.
Amer. J. Clin. Path., 38, 152, 1962.

139 - JEPSON J.H. and LOWENSTEIN L. -
Inhibition of erythropoiesis by a factor present in the plasma of patients with erythroblastopenia.
Blood, 27, 425, 1966.

140 - JOSEPHS H.W. -
Anaemia of enfancy and early childhood.
Medicine, 15, 401, 1936.

141 - JOSEPHS H.W. -
Discussion.
Amer. J. Dis. Child., 56, 466, 1938.

142 - JOSSE J.W., ZACKS S.I. -
Thymoma and pancytopenia : report of a case and review of the literature.
New Engl. J. Med., 259, 113, 1958.

143 - KARK R.M. -
Two cases of aplastic anaemia : One with secondary haemochromatosis following 290 transfusions in nine years, the other with secondary carcinoma at the stomach.
Guy's Hosp. Rep., 87, 343, 1937.

144 - KAZNELSON P. -
Zur Entstehung der Blutplättchen.
Verh. dtsch. Gës. inn. Med., 34, 557, 1922.

145 - KLOSTER J. -
Uber atypische Anamien.
Folia haemat., 51, 251, 1933, Leipzig.

146 - KHO L.K., ODANG O., MARKUM A.H. -
Acute erythroblastopenia(aplastic crisis)in children with megaloblastic anemia.
Ann. paediat., 196, 379, 1961.

147 - KONDI A., MEHTA S.H. and FOY H. -
Red-cell aplasia in marasmus and kwashiorkor.
Brit. med. J., I, 110, 1962.

148 - KOUGH R.H. and BARNES W.T. -

Thymoma associated with erythroid aplasia, Bullous skin eruption and the lupus erythematous cell phenomenon.
Ann. intern. Med., 61, 308, 1964.

149 - KRANTZ S. and KAO V. -

Red-cell aplasia : demonstration of plasma inhibitor to heme synthesis and antibody to erythroblast nuclei.
Proc. Nat. Acad. Sci., 58, 493, 1967.

149 bis - KUMAR S. and SARAVA A.K. -

Experimental production of bone marrow aplasia by immunological means.
Acta. Haemat., 217, 306, 1962.

150 - KURREIN F. -

Pure cell red anaemia coincident with benign phymoma.
J. clin. Path., 12, 319, 1959.

150 bis - LADOUCH Ch. -

L'érythroblastopénie des tumeurs thymiques.
Thèse Paris, 1963.

151 - LAJTHA L.G. -

Sur les populations des cellules-souches.
Nouv. Rev. franç. Hémat., 1, 541, 1961.

152 - LAJTHA L.G. -

Cellular mechanism of red cell production.
Series haematologica, 2, 26, 1964.

153 - LAMBIE A.T., BURROWS B.A. and SOMMERS S.C. -

Refractory anemia, agammaglobulnemia and mediastinal tumor.
Amer. J. Clin. Path., 27, 444, 1957.

154 - LEE S.L., RIVERO I. and SIEGEL M. -

Activation of systemic lupus erythematous by drugs.
Arch. Int. Med., 117, 620, 1966.

155 - LEIKIN S.L. -

The aplastic crisis of sickle cell disease.
Amer. J. Dis. Child., 93, 128, 1957.

156 - LENNERT K. und NAGAI K. -

Quantitative und qualitative Gitter Faser-Studien im Knochenmark. I mitt. Normales knochenmark.
Virch. Arch., 336, 151, 1962.

156 bis - LEVY R.N., SAWITSKY A. and al. -

Fatal aplastic Anemia after hepatitis. Report of five cases.
New Engl. J. of Med., 273 1118 and 1165, 1965.

157 - LINSK J.A. and MURRAY C.K. -

Erythrocyte aplasia and hypogammaglobulinemia : Response to steroids in a young adult.
Ann. intern. Med., 55, 831, 1961.

158 - LIPA M., LEY D.C. -

Thymoma and erythroid hypoplasia with carcinoma of the pancreas, bronchiolar hyperplasia, and pulmonary tuberculosis.
Ann. intern. Med., 65, 541, 1966.

159 - LOEB V. Jr -

Diagnostic problems. Comment.
J.A.M.A., 160, 1319, 1956.

160 - LOEB V. Jr., MOORE C.V. and DUBACH R. -

The physiologic evaluation and management of chronic bone marrow failure.
Amer. J. Med., 15, 499, 1953.

161 - LUHBY A.L., COOPERMAN J.M., FELDMAN P., CARALDO J., HERRERO J. and MARLEY J.F. -

Folic acid as a limiting factor in the anemia of thalassemia major.
Blood, 18, 786, 1961.

162 - LUPU N.C. et NICOLAU G.C.T. -

Observations cliniques, hématologiques et histologiques sur un cas de leucoérythrophtisie.
Sang, 5, 530, 1931.

163 - MAC FARLANE J.W. and CURRIE J.P. -

Idiopathic aplastic anaemia : A report of four cases.
Edinb. med. J., 50, 171, 1943.

164 - MACKEY R. -

An unusual case of aplastic anaemia with organ changes resembling haemochromatosis.
Med. J. Aust., 1, 172, 1942.

165 - MALDONADO T.E., BAYRD E.D. and KIELY J.M. -

The thymus gland and its relationship to the hemopoietic and immunologic systems.
A review - Mayo Clin. Proc., 39, 60, 1964.

166 - MALINVAUD G. -

Aspects évolutifs des anémies érythroblastopéniques.
Nouv. Rev. franç. Hémat., 2, 781, 1962.

167 - MALLARME J. -

Anémie chronique primitive de l'adulte par myélose érythroblastopénique pure.
Nouv. Rev. franç. Hémat., I, 617, 1961.

168 - MALLARME J., BOIVIN P., FAUVERT R. et PIGUET H. -
Erythroblastopénie pure primitive de l'adulte.
Nouv. Rev. Hémat., 2, 760, 1962.

169 - MARCHAL G., DUHAMEL G. et BILSKI-PASQUIER G. -
Sur les transformations des aplasies médullaires en leucoses aiguës.
Nouv. Rev. franç. Hémat., 3, 221, 1963.

170 - MARVER H.S. -
Studies on tryptophan metabolism. Urinary tryptophan metabolities in hypoplastic anaemias.
J. Lab. Clin. Med., 58, 425, 1961.

171 - MATHE G. -
Les cellules souches hématopoïétiques.
Nouv. Rev. franç. Hémat., 6, 473, 1966.

172 - MATHE G. et AMIEL J.L. -
Unicité ou pluralité des cellules souches hématopoïétiques.
Rev. franç. Etud. Clin. Biol., 8, 973, 1963.

173 - MATHE G., SCHWARZENBERG L. and AMIEL J.L. -
Approches immunologiques du traitement des leucémies - Premiers résultats chez l'homme.
Nouv. Rev. franç. Hémat., 7, 721, 1967.

174 - MATHE G., SCHWARZENBERG L., AMIEL J.L., SCHNEIDER M., CATTAN A. et SCHLUMBERGER J.R. -
Approches immunologiques du traitement des cancers.
Bull. Cancer, 54, 33, 1967.

175 - MATRAS A. und PRIESEL A. -
Uber einige Gewächse des Thymus.
Beitr. path. Anat., 80, 270, 1928.

176 - MAY C.D., STEWART C.T., HAMILTON A. and SALMON R.J. -
Infection as a cause of folic acid deficiency and megaloblastic anemias.
Am. J. Dis. Child., 84, 718, 1952.

177 - MENGEL C.E., WALLACE A.B., Mc DANIEL H.G. -
Infectious mononucleosis haemolysis and megaloblastic arrest.
Arch. intern. Med., 144, 333, 1964.

178 - MIELKE H.G. -
Aplastische Anämie(Erythroblastophthise)bei gutartigem Thymus-Tumor.
Arztl Wschr, 12, 556, 1957.

179 - MIELKE H.G. -

Aplastische Anämie (Erythroblastophthise) nach INH behandlung.
Folia Haemat. (Frankfurt), 2, 1, 1958.

180 - MIESCH D.C., BAXTER M.R. and LEVIN W.C. -

Acute erythroblastopenia.
Arch. intern. Med., 99, 461, 1957.

181 - MILLER D.G. -

The association of immune disease and malignant lymphoma
Ann. intern. Med., 66, 507, 1967.

181 bis - MILLER J.F., BLOCK M., ROWLANDS D.T. and KIND P. -

Effet of thymectomy on hematopoietic organs of the opossum "embryo".
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 118, 916, 1965.

182 - MILLS E.S. -

Amer. J. Med. Sci., 181, 521, 1931 (cité par Mac Farlane)

183 - MOESCHLIN S. und ROHR K. -

"Aplastische Anämie" mit jahrelangem vollständigem Fehlen der Erythroblasten (Erythroblastophthise).
Dtsch. Arch. klin. Med., 190, 117, 1943.

184 - MONGAN E., KERN W., TERRY R. -

Hypogammaglobulinemia with thymoma hemolytic anemia, and disseminated infection with cytomegalo virus.
Ann. intern. Med., 65, 548, 1966.

185 - MORITA H. -

Various types of aplastic anemia.
Rep. Hemat. Symposium, 7, 224, 1954 (cité par Tsai et Levin).

186 - MORSE B. and STOHLMAN F. Jr. -

Regulation of erythropoiesis XVIII- The erythroid response to vincristine and erythropoietin.
J. Clin. Invest., 45, 1241, 1966.

187 - MOULIAS R. -

Contribution à l'étude des auto-anticorps circulants chez les gens âgés.
Thèse - Paris, 1966.

188 - MURRAY W.D. and WEBB J.N. -

Thymoma associated with hypogammaglobulinemia and pure red-cell aplasia.
Amer. J. Med., 41, 974, 1966.

189 - MUKHERJI P.A. -

Acute Myeloblastic leukemia following chloramphenicol treatment.
Brit. Med.J. 1, 1286, 1957.

190 - NAJEAN Y. -

" Les compartiments biologiques du Fer "

Thèse Faculté des Sciences, Paris, 1965, 176 p.

191 - NAJEAN Y., ARDAILLOU N., DRESCH C. et TUBIANA M. -

Technique d'étude de l'érythropoïèse à l'aide du fer radioactif.
Rev. franç. Etud. clin. biol., 10, 321, 1965.

192 - NAJEAN Y., BERNARD J., WAINBERGER M., DRESCH C., BOIRON M. et SELIGMANN M. -

Evolution et pronostic des pancytopénies idiopathiques (étude de 116 observations).
Nouv. Rev. franç. Hémat., 5, 639, 1965.

192 bis - NEAME P. and SIMSON C. -

Acute transitory erythroblastopenia in Kwashiorkor.
Afr. J. Lab. Clin. Med., 10, 27, 1964.

193 - NICOLAU C.T., POPESCO E., POPPA C., APATEANU V., NICOARA S., GRIGORIU G., BUTOIANU E. et FOTINO M. -

Erythrophtisie traitée par transfusion de moelle osseuse.
Sang, 31, 357, 1960.

194 - NORDENSON N.G. -

Functional problems of hematopoiesis.
Acta med. Scandin., 139, 379, 1951.

195 - OBERLING F., MAYER S. et WAITZ R. -

Erythroblastopénie chronique. Effet thérapeutique des androgènes.
Nouv. Rev. franç. Hémat., 6, 534, 1966.

196 - OLEINIK A.-

Leukemia or lymphoma occuring subsequent to an autoimmune disease.
Blood, 29, 144, 1967.

197 - OLMER J. et CARCASSONNE Y. -

Leucémies lymphoïdes d'évolution prolongée (à propos de 8 observations).
Marseille Méd., 103, 21, 1966.

198 - OLMER J., CASANOVA P., MURATORE R., CARCASSONNE Y. et OLMER R.Y. -

Aplasie médullaire par dinitrophénol avec rémission complète suivie de leucémie aiguë.
Nouv. Rev. franç. Hémat., 5, 518 1965.

199 - OPSAHL R. -

Thymus-karcinom og aplastisk anemie.
Nord. Med., 2, 1835, 1957.

200 - OWREN P.A. -

Congenital hemolytic jaundice. The pathogenesis of hemolytic crisis.
Blood 3, 231, 1948.

201 - PALMEN K. and VAHLQUIST B. -

Stationary hypoplastic anemia.
Acta Haemat., 4, 273, 1950.

202 - PARRY E.H.O., KILPATRICK G.S. and HARDISTY R.M. -

Red-cell aplasia and benign thymoma : studies on a case responding to prednisone.
Brit. med. J., 1, 1154, 1959.

203 - PIGUET H. -

Les érythroblastopénies acquises.
Gaz. Méd. France, 72, 2819, 1965.

204 - POLAYES S.H. and LEDERER M. -

A recipient of many blood transfusions.
J.A.M.A., 95, 407, 1930.

205 - RADOJEVIC S. und HAHN A. -

Beeinflussender Thymus die Zahl der Granulozyten.
Strahlentherapie, 53, 90, 1935.

206 - RAMOS A.J. and LOEB V. Jr. -

(Diagnostic Problems) Presentation of case.
J.A.M.A., 160, 1317, 1956.

207 - RICHET G., ARDAILLOU R. et NAJEAN Y. -

Erythroblastopénie et insuffisance rénale.
Nouv. Rev. franç. Hémat., 2, 754, 1962.

208 - ROHR K. -

Das menschliche Knochenmark.
Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1960, 593 p.

209 - ROLAND A.S. -

The syndrome of benign thymoma and primary aregenerative anemia : an analysis of forty-three cases.
Amer. J. med. Sci., 247, 719, 1964.

210 - ROSNER P. et HAUSSER E. -

Les érythroblastopénies pures.

Presse méd., 72, 3275, 1964.

211 - ROSS J.F., FINCH S.C., STREET R.B. Jr. and STRIEDER J.W. -

The simultaneous occurence of benign thymoma and refractory anemia.
Blood, 9, 935, 1954.

212 - ROWLEY J., BLAISDELL R. et al. -

Chromosome studies in preleukemia. I. Aneuploidy of group C chromosomes in three patients.
Blood, 27, 782, 1966.

213 - RUBIN M., STRAUSS B. and ALLEN L. -

Clinical disorders associated with thymic tumors.
Arch. intern. Med., 114, 389, 1964.

214 - RUBINSTEIN H. -

Leucémie aiguë avec infiltration du thymus et paraprotéine.
Thèse Paris, 1968.

215 - SAIDI P. and WALLERSTEIN R.O. -

Effect of chloramphenicol on erythropoiesis.
Clinical Res., 8, 131, 1960.

216 - SAKOL M.J. -

Red-cell aplasia : Report of a case and review of the literature.
Arch. intern. Med., 94, 481, 1954.

217 - SANCHEZ FAYOS J., DE VILLALOBOS E., FRANCO R., PANIAGUA G., OUTEIRINO J. -

Erythroblastophtisie primitive chronique de l'adulte.
Europa Med., 3, 19, 1964.

218 - SAWITSKY A., BLOOM D., and GERMAN J. -

Chromosomal breakage and acute leukemia in congenital telangiectasic Erythema and stunted Growth.
Ann. intern. Med., 65, 487, 1966.

219 - SCHAISON G. -

Les leucoblastoses médullaires partielles. A propos de 19 observations.
Thèse Paris, 1965, 86 p.

220 - SCHAPOSNIK F. et VAZQUEZ S. -

Aplasia eritrocitica.
Sem. méd. esp., 117, 216, 1960.

221 - SCHMID J.R., KIELY J.M., PEASE L.G. and HARGRAVES M.M. -

Acquired pure red-cell agenesis : Report of 16 cases and review of the literature.
Acta haemat., 30, 255, 1963.

222 - SCHMID J.R., KIELY J.M., HARRISON E.G. Jr., BAYRD E.D. and PEASE G.L. -

Thymoma associated with pure red-cell agenesis : review of literature, and report of four cases.
Cancer, 18, 216, 1965.

223 - SCHMID W., SCHAERER K., BAUMANN Th. und FANCONI G. -

Chromosomenbrüchigkeit bei der familiären Panmyelopathie (Typus Fanconi)
Schweiz. med. Wschr., 95, 1461, 1965.

224 - SCHMID W. -

Familial constitutional panmyelocytopathy. Fanconi's Anemia II - A discussion of the cytogenetic findings in Fanconi's Anemia.
Sem. Hemat., 4, 241, 1967.

225 - SCHOOLEY J.C. and GARCIA J.F. -

Immunochemical studies of human urinary erythropoietin.
Proc. Soc. exp. Biol., 109, 325, 1962.

225 bis - SCHWARZ E., BAEHNER R.L. and al. -

Aplastic Anemia following hepatitis.
Pediat., 37, 681, 1966.

226 - SCOTT A.M. -

Acholuric jaundice. Serial onset of acute crisis in entire family.
Lancet, 2, 872, 1935.

227 - SCHROEDER T.M., ANSCHUTZ F. und KNOPP A. -

Spontane Chromosomen Aberrationen bei familiarer Panmyelopathie.
Humangenetik, 1, 194, 1964.

228 - SEAMAN A.J. and KOLER R.D. -

Acquired erythrocytic hypoplasia : A recovery during cobalt therapy : Report of two cases with review of the litareture.
Acta haemat., 9, 153, 1953.

229 - SEIP M. -

Aplastic crisis in a case of immunohemolytic anemia.
Acta. Med. Scand., 153, 137, 1955.

230 - SELIGMANN M., BERNARD J., CHASSIGNEUX J. et DRESCH C. -

Anémie hypoplastique familiale.
Nouv. Rev. franç. Hémat., 3, 209, 1963.

231 - SENDA N. et al. -

Aplastic anemia of pure type, report of a case and review of literature.
Saishin-Igaku (Newest Med), 9, 354, 1954 (cité par Tsai et Levin).

232 - SIGUIER F., BETOURNE C., MATHE G., CAQUET R., MILHAUD A. et KAHN F. -

L'association tumeur thymique-aplasie médullaire.
Sem. Hôp. Paris, 36, 805, 1960.

233 - SWITH C.H. -

Chronic congenital aregenerative anemia associated with isoimmunization by blood group A.
Blood, 4, 697, 1949.

243 - SMITH C.H. -

Hypoplastic and aplastic anemias of infancy and childhood : With a consideration of the syndrome of nonhemolytic anemia of the newborn.
J. Pediat., 43, 457, 1953.

235 - SOUTTER and EMERSON C.P. -

Elective thymectomy in the tratment of aregenerative anemia associated with monocytic leukemia.
Amer. J. Med., 28, 609, 1960.

236 - SOUTTER L., SOMMERS S., RELMAN A.S. and EMERSON C.P. -

Problems in surgical management of thymic tumors.
Ann. Surg., 146, 424, 1957.

236 bis - SULTAN C., ROCHANT H. et DREYFUS B. -

L'érythropoïèse normale et sa régulation.
Ann. de Biol. clin., 25, 3, 1967.

237 - STIBBE P.D. -

Thymom en aplastiche aneamia.
Ned. T. Geneesk, 99, 3782, 1955.

238 - STRAUSS A.M. -

Erythrocyte aplasia following sulfathiazole.
Amer. J. clin. Path., 13, 249, 1943.

239 - SWIFT M.R. and HIRSCHHORN K. -

Fanconi's Anemia. Inherited susceptibility to chromosome. Breakage in various tissues.
Ann. intern. Med., 65, 497, 1966.

240 - TANZER J. -

Chromosomes et hémopathies humaines.
Actualités hématologiques, Masson, 1967, p. 123-142.

241 - TANZER J. -

Les examens chromosomiques dans les hémopathies malignes.
Rev. Prat., 17, 1373, 1967.

241 bis - TARTAGLIA A.P., PROPP S., AMAROSE A.P., PROPP R.P. and HALL C.A. -

Chromosome abnormality and hypocalcemia in congenital Erythroid Hypoplasia (Blackfan-Diamond Syndrome)
Amer. J. Med., 41, 990, 1966.

242 - THEVENARD A. et MARQUES J.M. -

Myasthenie, tumeur du thymus et aplasie (ou hypoplasie) de la moelle osseuse : à propos d'un cas suivi depuis treize ans.
Rev. neurol., 93, 597, 1955.

242 bis - TJIO J.H. and WHANG J. -

Chromosome preparation of bone marrow cells without prior in vitro culture or in vivo colchicine administration.
Stain Techn., 37, 17, 1962.

243 - TSAI S.Y. et LEVIN W.C. -

Chronic erythrocytic hypoplasia un adulte ; Review of literature and report of a case.
Amer. J. Med., 22, 322, 1957.

244 - TSAI-HUANG, CHANG SHIH-T'AO, and HSU KUO-FANG -

Erythroblastopenia. Report of 2 cases.
China Med. J., 1966, 85, p. 61-65.

244 bis - TYLER C.R.W. and EVERETT N.B. -

A radio autographic study of hemopoietic repopulation using irradiated parabiotic rats. Relation to the stem cell problem.
Blood, 28, 873, 1966.

245 - VELDE K.T., HUBER J., Van der SLIKKE L.B. -

Primary acquired hypogammaglobulinemia and thymoma.
Ann. intern. Med., 65, 554, 1966.

246 - VILTER R.W., WILL J.J. and JARROLD T. -

Refractory Anemia with hyperplastic bone marrow (Aregenerative Anemia).
Seminars Hemat., 4, 175, 1967.

247 - VOYCE M.A. -

A case of pure red-cell aplasia successfully treated with cobalt.
Brit. J. Haemat., 9, 412, 1963.

248 - WASI P. and BLOCK M. -

The mechanism of the development of anemia in untreated chronic lymphatic leukemia.
Blood, 17, 597, 1961.

249 - WEINBAUM J.G. and TOMPSON R.F. -

Erythroblastic hypoplasia associated with thymic tumor and myasthenia gravis : report of a case.
Amer. J. Clin. Path., 25, 761, 1955.

251 - WENDT F., DOYEN A., SCHOOP W., SCHUBOTHE H., HUNSTEIN W., FLIEDNER T.M. -und WEDLER H.W.

Erythroblastophthise bei Thymom-Berichtüber Zwei Besbachtrengen mit Remission
Schweiz, Med. Wschr, 95, 1494, 1965.

252 - WIENBECK -

Beitr. Path. Anat., 101, 268, 1938.

253 - WINTROBE - M.M.

Clinical hematology, 6th Edit. Philadelphia Saunders 1967.

254 - WRIGHT C.S., GARDNER E. -

A study of the role of acute infections in precipitating crisis in chronic hemolytic states.
Ann. intern. Med., 52, 530, 1960.

255 - YUNIS A. and ARIMURA G.K. -

Biochemical predisposition to chloramphenicol induced bone-marrow aplasia.
Clinical Res., 11, 201, 1963.

256 - YUNIS A.A., ARIMURA G.K., LUTCHER C.L. and BLASQUEZ J. -

Reversible erythroid aplasia induced by Dilantin : Mechanism of action of Dilantin.
J. Lab. Clin. Med., 6, 1021, 1964.

257 - YUNIS and YUNIS E.J. -

Cell antigens and cell sepcialization. Demonstration of some red cell antigens fo human normoblasts.
Blood, 24, 522, 1964.

258 - ZAMBONI L. and MENZINGER DI PREUSSENTHAL G. -

Su di caso timoma associato ad aplasia selectiva della serie erithroblastica.
Rass. Fisiopat. Clin. ter., 32, 256, 1960.

oOo